

# KOMORBIDITÄT VON THÜRINGER PATIENTEN MIT KOPF-HALS-TUMOREN

– eine populationsbezogene Analyse der Patienten mit Erstbehandlung  
in den Jahren 2009 – 2011 –

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Irene Göllnitz**

**geboren am 05.03.1993 in Leipzig**

#### Gutachter

1. Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Jena
2. Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena
3. apl. Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.04.2018

Für meine Zwillingsschwester Sabine,  
meine Eltern Jana und Gunter und die Omi Anni.

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Zusammenfassung.....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>1 Einleitung.....</b>  | <b>11</b> |
| 1.1 Übersicht über die klinische Relevanz der Komorbidität .....                | 11        |
| 1.2 Epidemiologie des Kopf-Hals-Tumors .....                                    | 12        |
| 1.3 Ätiologie des Kopf-Hals-Tumors.....   | 13        |
| 1.4 Prognostische Faktoren.....   | 15        |
| 1.5 Messung der Komorbidität .....  | 16        |
| 1.6 Auswirkung der Risikofaktoren Alkohol und Nikotin auf die Komorbidität..... | 18        |
| 1.7 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren und die Rolle der Komorbidität .....         | 20        |
| 1.7.1 Operative Therapie .....  | 21        |
| 1.7.2 Radiotherapie .....   | 22        |
| 1.7.3 Chemotherapie .....   | 23        |
| 1.7.4 Antikörpertherapie.....   | 24        |
| <b>Ziele der Arbeit.....</b>  | <b>25</b> |
| <b>2 Studienpopulation und Methodik.....</b>                                    | <b>26</b> |
| 2.1 Einschlusskriterien und Patientendaten .....                                | 26        |
| 2.2 Datenerhebung .....   | 28        |
| 2.2.1 Vorgehen.....   | 28        |
| 2.2.2 Datenquellen.....   | 28        |
| 2.3 Parametererfassung.....   | 29        |
| 2.3.1 Therapie.....   | 29        |
| 2.3.2 Risikofaktoren, Vitalstatus und Follow-Up .....                           | 30        |
| 2.3.3 Laborwerte .....  | 30        |
| 2.3.4 Tumorstadien nach UICC-Klassifikation und TNM-Klassifikation .....        | 31        |
| 2.3.5 Beschreibung des Charlson Komorbiditäts-Index .....                       | 33        |
| 2.3.6 Variablen des Charlson Komorbiditäts-Index.....                           | 33        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.4      | Definition abgeleiteter Variablen .....                                | 34        |
| 2.4.1    | Errechnung der Indizes .....   | 34        |
| 2.4.2    | Errechnung von Zeitspannen .....                                       | 35        |
| 2.4.3    | Kategorisierung von Variablen .....                                    | 35        |
| 2.5      | Statistische Auswertung .....  | 36        |
| 2.5.1    | Explorative Statistik .....  | 36        |
| 2.5.2    | Kaplan-Meier Überlebensanalyse .....                                   | 37        |
| 2.5.3    | Multivariable Überlebensvergleiche mittels Cox Regressionsmodell ..... | 37        |
| <b>3</b> | <b>Ergebnisse .....</b>  | <b>39</b> |
| 3.1      | Deskriptive Statistik .....  | 39        |
| 3.1.1    | Patientenstammdaten des Gesamtkollektivs .....                         | 39        |
| 3.1.2    | Tumorlokalisation .....  | 40        |
| 3.1.3    | Tumorparameter .....   | 41        |
| 3.1.4    | Therapie .....   | 44        |
| 3.1.5    | Risikofaktoren Alkohol- und Tabakkonsum .....                          | 45        |
| 3.1.6    | Laborwerte Hämoglobin und Hämatokrit .....                             | 46        |
| 3.2      | Komorbidität .....   | 47        |
| 3.2.1    | Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen .....                           | 47        |
| 3.2.2    | Komorbiditäts-Indizes .....  | 49        |
| 3.2.3    | Geschlechterspezifische Verteilung der Komorbidität .....              | 51        |
| 3.2.4    | Altersspezifische Verteilung der Komorbidität .....                    | 53        |
| 3.3      | Korrelationen .....  | 54        |
| 3.3.1    | Korrelation zwischen Komorbidität und Patientencharakteristika .....   | 54        |
| 3.3.2    | Korrelation zwischen Komorbidität und Tumorparametern .....            | 55        |
| 3.3.3    | Korrelation zwischen Komorbidität und dem Therapieregime .....         | 56        |
| 3.3.4    | Korrelation zwischen den Komorbiditäts-Indizes .....                   | 57        |
| 3.4      | Überlebensanalysen .....   | 58        |
| 3.4.1    | Gesamtüberleben und Log-Rank Test .....                                | 58        |
| 3.4.2    | Einfluss der Komorbidität auf das Gesamtüberleben .....                | 62        |
| 3.4.3    | Multivariable Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben ..... | 67        |
| <b>4</b> | <b>Diskussion .....</b>  | <b>73</b> |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 4.1      | Komorbidität .....  | 73  |
| 4.1.1    | Die Bedeutung einzelner zusätzlicher chronischer Erkrankungen .....               | 77  |
| 4.2      | Vergleich der Komorbiditäts-Indizes .....   | 79  |
| 4.3      | Patienten- und Tumorcharakteristika .....   | 81  |
| 4.3.1    | Geschlechterspezifische Komorbidität .....  | 81  |
| 4.3.2    | Tumorstadium und der Einfluss auf das Gesamtüberleben .....                       | 82  |
| 4.3.3    | Alkohol und Nikotin.....  | 82  |
| 4.3.4    | Laborwerte .....  | 83  |
| 4.4      | Therapieregime .....  | 85  |
| 4.4.1    | Operation.....  | 85  |
| 4.4.2    | Radiotherapie .....   | 87  |
| 4.4.3    | Chemotherapie .....   | 87  |
| 4.4.4    | Cetuximab .....   | 88  |
| 4.5      | Der prognostische Faktor des Alters und die Behandlung von älteren Patienten .... | 89  |
| 4.5.1    | Operation.....  | 91  |
| 4.5.2    | Radiotherapie .....   | 93  |
| 4.5.3    | Chemotherapie .....   | 93  |
| 4.5.4    | Cetuximab .....   | 94  |
| 4.6      | Andere Faktoren für gesteigerte Mortalität.....                                   | 94  |
| 4.7      | Ausblick.....   | 95  |
| 4.8      | Methodendiskussion .....  | 96  |
| <b>5</b> | <b>Schlussfolgerung.....</b>  | <b>98</b>                                 |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis.....</b>  | <b>100</b>                                |
| <b>7</b> | <b>Anhang .....</b>   | <b>114</b>                                |
| 7.1      | Abbildungsverzeichnis.....  | 130                                       |
| 7.2      | Tabellenverzeichnis.....  | 132                                       |
| 7.3      | Danksagung .....  | 135                                       |
| 7.4      | Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....                        | 136                                       |
| 7.5      | Tabellarischer Lebenslauf .....   | <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| 1-;2-;5-JÜ | 1-; 2-; 5-Jahresüberlebensrate  |
| 5-FU       | 5-Flourouracil  |
| 95% KI     | 95% Konfidenzintervall  |
| ACCI       | Age-adjusted Charlson Comorbidity Index;<br>kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index |
| ACCI-T     | kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor                                  |
| ACE-27     | Adult Comorbidity Evaluation-27   |
| AIDS       | Acquired Immune Deficiency Syndrome;<br>erworbenes Immun-Schwäche-Syndrom           |
| bzw.       | beziehungsweise   |
| CCI        | Charlson Comorbidity Index; Charlson Komorbiditäts-Index                            |
| CCI-T      | Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor   |
| COPD       | chronic obstructive pulmonary disease;<br>chronisch obstruktive Lungenerkrankung    |
| CRT        | Chemoradiotherapie  |
| EGFR       | Epidermal Growth Factor Rezeptor  |
| Hb         | Hämoglobin  |
| HIV        | human immunodeficiency virus; Humanes Immundefizienz-Virus                          |
| Hk         | Hämatokrit  |
| HNCCI      | Head and Neck Charlson Comorbidity Index  |
| HNO        | Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  |

|       |   |
|-------|---|
| HNSCC | head-and-neck squamous cell carcinoma;<br>Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs |
| HPV   | human papillomavirus; Humanes Papillomvirus   |
| HR    | Hazard Ratio  |
| KFI   | Kaplan-Feinstein-Index  |
| KI    | Konfidenzintervall  |
| MKG   | Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  |
| OP    | Operation   |
| OS    | overall survival; Gesamtüberleben   |
| pAVK  | periphere arterielle Verschlusskrankheit  |
| RT    | Radiotherapie   |
| SCS   | Simplified Comorbidity Score  |
| UICC  | Union internationale contre le cancer   |



## **Zusammenfassung**

Die Prognose von Tumorpatienten wird nachweislich auch durch die Prävalenz der Komorbidität beeinträchtigt. Diese schränkt häufig die Therapiemöglichkeiten ein und verursacht Behandlungskomplikationen. Trotzdem werden Begleiterkrankungen noch nicht standardisiert erfasst.

Das Ziel dieser Studie bestand darin, aktuelle und vergleichbare epidemiologische populationsbezogene Daten zur Komorbidität und deren Einfluss auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu generieren.

Thüringen hat 2,3 Millionen Einwohner und es besteht eine gut definierte Struktur der Krebsregistrierung und Nachsorge. In der vorliegenden Studie wurden 1187 Patienten mit der Erstdiagnose eines Kopf-Hals-Tumors aus den Jahren 2009 – 2011 analysiert. Über die Datenbanken der fünf Thüringer Tumorregister wurden Tumorinformationen und Patientendaten unabhängig gesammelt. Ergänzend dazu wurden 19 einzelne Begleiterkrankungen erhoben und nach ihrem Schweregrad gewichtet. Darauf basierend, sowie auch in Kombination mit dem Alter wurden die verschiedenen Komorbiditäts-Indizes CCI, CCI-T, ACCI und ACCI-T errechnet. Keiner der Indizes war den anderen im Hinblick auf die prognostische Aussagekraft hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen. Neben der Komorbidität wurden Informationen zur Therapie, dem Abusus von Alkohol und Nikotin und die Laborwerte retrospektiv aus den Krankenakten der erstbehandelnden Krankenhäuser in die Datenbank ergänzt.

Der prognostische Wert der Variablen auf das Gesamtüberleben wurde mittels Log-Rank-Tests und Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Um die Auswirkungen der Komorbidität auf die Mortalität zu analysieren, wurden zudem univariate Analysen durchgeführt. Durch die Berechnung von Cox-Regressionsmodellen konnte der unabhängige Einfluss der einzelnen Variablen auf das Gesamtüberleben bewertet werden.

771 der in diesem Zeitraum in Thüringen erkrankten Tumorpatienten wurden in den Kliniken Erfurt (35,6%) und Jena (29,3%) therapiert. Die malignen Neubildungen befanden sich vorwiegend im Oropharynx (26,5%), in der Mundhöhle (24,3%) sowie

im Larynx (17.9%). In der Kohorte waren 236 (19,9%) der Patienten weiblich und 951 (80,1%) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug  $61,5 \pm 11$  Jahre. Der Median des Follow-Up lag bei  $22,2 \pm 21,6$  Monaten. Eine Nikotinsucht wurde bei 37,7% der Patienten dokumentiert, 32,8% waren alkoholabhängig und eine Anämie wurde bei 36,3% verzeichnet. 54% der Tumoren befanden sich zum Diagnosedatum bereits im UICC-Tumorstadium IV. Hinsichtlich der Therapie unterzogen sich alleinig 21,9% einer Operation und 23,4% wurden operiert und bestrahlt. 30,4% der Patienten erhielten eine Radiochemotherapie, gegebenenfalls mit Zugabe von Cetuximab.

Das 5-Jahresüberleben betrug bei kleinen Komorbiditäts-Werten (Wert < Median) 85% und bei höheren Werten (Wert > Median) 60%. Bereits ein ergänzender Punkt an Begleiterkrankungen (CCI=3) erhöhte das Risiko zu sterben um 47,9% (95% Konfidenzintervall: 1,04 – 2,10). Ab hohen Komorbiditäts-Werten von  $CCI \geq 6$  vergrößerte sich das Sterberisiko um 171% (95% Konfidenzintervall: 1,88 – 3,91).

Die Prävalenz der Komorbidität lag in dieser Studie bei 46,8%. Vergleichbare Arbeiten publizierten überwiegend ähnliche und niedrigere Werte (12-65%). Folgende Parameter wiesen eine Korrelation zu gesteigerten Komorbiditäts-Werten des CCI und CCI-T auf: Das männliche Geschlecht, höheres Alter, Raucher, Alkoholiker, anämische Patienten, UICC-Stadium III und IV, fortgeschrittene Tumorgröße „T“, Lymphknotenbefall „L“ und Fernmetastasen „M“.

Hinsichtlich der Patienten- und Therapieparameter erhöhten die Komorbidität, fortgeschrittenes Alter, UICC-Stadium, Alkohol, Radiotherapie, keine Operation sowie Cetuximab signifikant das Sterberisiko.

Es ist zu empfehlen die Komorbidität zukünftig im Klinikalltag und im Tumorregister routinemäßig zu erfassen. Angaben zu den Risikofaktoren Alkohol und Nikotin sollten standardisiert dokumentiert werden. Auf Grund des starken Einflusses der Komorbidität auf das Gesamtüberleben sollte sie als prognostischer Faktor zur TNM-Klassifikation ergänzt werden. Es bedarf weiterer breiter populationsbezogener Analysen sowie prospektive Studien, die differenzierend einzelne Lokalisationen, Altersgruppen und Therapieregime im Hinblick auf die Komorbidität untersuchen.

# 1 Einleitung

## 1.1 Übersicht über die klinische Relevanz der Komorbidität

Die Komorbidität bezeichnet das Vorliegen eines oder mehrerer diagnostisch abgrenzbarer Krankheitsbilder, die zusätzlich zu einer definierten Grunderkrankung (Indexerkrankung) vorliegen. Der Kopf-Hals-Tumor stellt in dieser Arbeit die Grunderkrankung dar.

Kommt es zur Ausbildung eines solchen Tumors, so wird dieser mittels morphologischer und histologischer Kriterien mit dem TNM-Schema und der Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer) eingestuft (siehe auch 2.3.4) (Wittekind C, Meyer H. 2010). Als nicht tumorspezifischer Faktor wird die Komorbidität, genauso wie das Alter der Patienten bei diesen routinemäßig verwendeten Maßnahmen hinsichtlich der Therapieentscheidung vernachlässigt (Derks et al. 2005a).

Dabei ist bekannt, dass die Komorbidität die Mortalität und Morbidität der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erhöht und deren Prognose somit nachweislich verschlechtert (Rose et al. 2011) (Datema et al. 2010). Gesteigerte Komorbidität kann zu Einschränkungen der Therapiemöglichkeiten sowie vermehrten postoperativen Behandlungskomplikationen führen (Nao et al. 2011). In vielen Fällen sind Nebenerkrankungen pflegeaufwändiger als die Tumorerkrankung selbst und die Behandlungskosten dadurch gesteigert (Piccirillo 2000, Wineland und Stack 2008). Bei Patienten mit einer erhöhten Komorbidität wurde eine verminderte Lebensqualität festgestellt (Terrell et al. 2004). Die vorliegende Arbeit betrachtet aus diesem Grund den Einfluss von Begleiterkrankungen bei 1187 Thüringer Patienten mit der Erst-diagnose eines Kopf-Hals-Tumors.

## **1.2 Epidemiologie des Kopf-Hals-Tumors**

Weltweit liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei Kopf-Hals-Tumoren bei circa 650.000 Fällen pro Jahr, davon sterben jährlich 350.000 Patienten (Fanidi et al. 2016). Mit 6% der Krebserkrankungen stellt er das sechsthäufigste Tumorleiden der Erde dar. Der prozentuale Anteil schwankt geografisch stark.

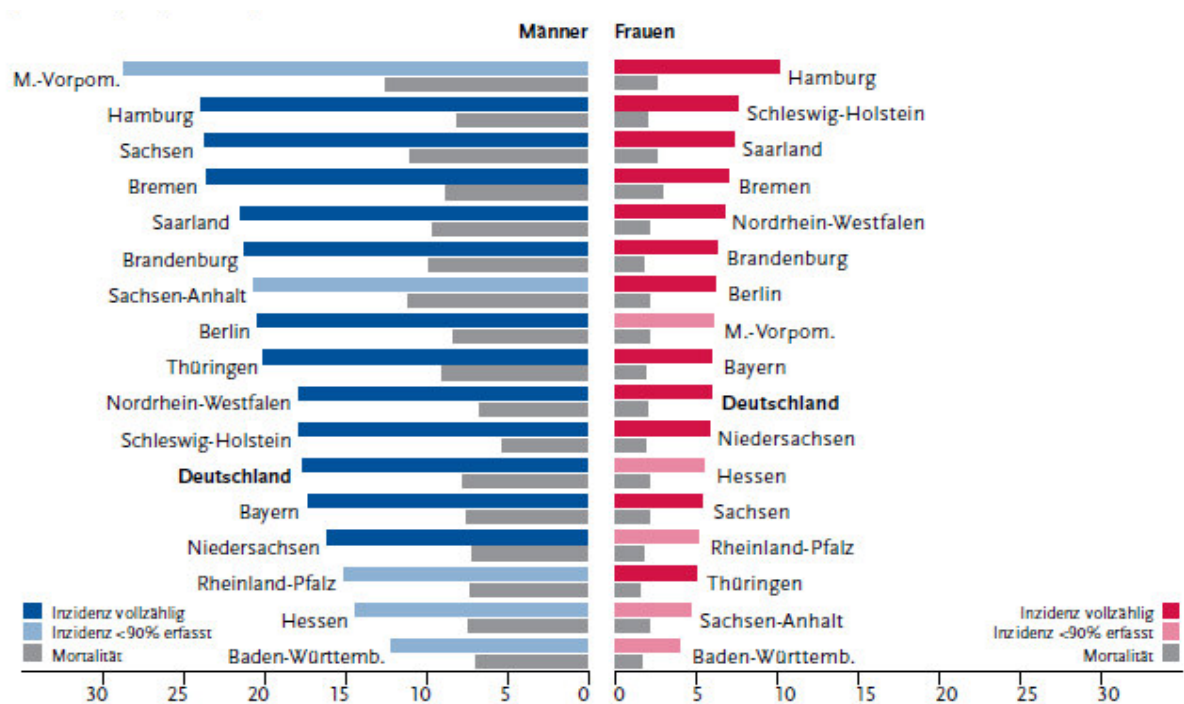
Zur quantitativen Erfassung schlüsselt das Robert Koch-Institut die Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs und des Larynx einzeln auf. Insgesamt wurden im Jahr 2011 in Deutschland 13.900 Neuerkrankungen eines Kopf-Hals-Tumors verzeichnet. Die Zahl der neu diagnostizierten Fälle für Kehlkopfkrebs lag bei 3670. Der Altersgipfel der Erkrankung verlief zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt.

Im Jahr 2013 lebten in Thüringen 2.161.000 Menschen, unter ihnen wurden 413 Tumorfälle im Kopf-Hals-Bereich registriert. Circa 20 von 100.000 Thüringer Männern und 5 von 100.000 Thüringer Frauen erkrankten im Jahr 2012 an einem solchen Tumor. Somit lag das Bundesland bei den Männern auf Platz 10 von 16 bei den Frauen auf Platz 14 (Abbildung 1).

Männer erkrankten etwa doppelt so häufig wie Frauen. Bei Frauen wurde die Erkrankung häufiger in früheren Tumorstadien diagnostiziert und sie wiesen eine günstigere 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜ) auf (61% bei Frauen; 48% bei Männern) (Wolf et al. 2011).

Das Plattenepithelkarzinom stellt den größten Anteil der Kopf-Hals-Tumoren dar. Das Zentrum für Krebsregisterdaten bezifferte dessen Prozentsatz in den Jahren 2011/2012 auf 90%. Ferner stellen über 5% der Tumoren Adenokarzinome der Speicheldrüsen dar (Wolf et al. 2011). Am häufigsten traten in Thüringen die malignen Veränderungen in der Mundhöhle, im Oropharynx und im Larynx auf (Guntinas-Lichius et al. 2014, Guntinas-Lichius et al. 2010).

**Abbildung 1: Erfasste altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate von Kopf-Hals-Tumoren in den Bundesländern, nach Geschlecht in den Jahren 2011 – 2012 (je 100.000 (Europastandard))**



### 1.3 Ätiologie des Kopf-Hals-Tumors

Risikofaktoren für die Entstehung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stellen der Konsum von hochprozentigem Alkohol, der Nikotinabusus und die Infektion mit den humanen Papillomaviren dar. Raucher haben im Vergleich zu Nichtraucher ein 10-fach höheres Risiko an einem Kopf-Hals-Tumor zu erkranken (Schlecht et al. 1999). Die Anwendung der Noxen Nikotin und Alkohol in Kombination erhöht das Risiko der Krebsentstehung um ein Vielfaches (Viswanathan und Wilson 2004, Karam-Hage et al. 2014). Zigarettenrauch ist ein komplexes Giftgemisch mit mehr als 70 krebserregenden Substanzen, die beim Verbrennen des Tabaks entstehen (Humans 2004). Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol zählen zu den genotoxischen Kanzerogenen. Zudem schädigen Tumorpromotoren, wie Formaldehyd

das Erbgut. Auch N-Nitrosamine und aromatische Amine wirken mutagen (Maier et al. 1990). Durch das Tabakrauchen wird die Gefäßneubildung stimuliert. Auf Grund der damit einher gehenden besseren Nährstoffversorgung kann ein beschleunigtes Tumorwachstum erfolgen (Natori et al. 2003).

Das Hauptkarzinogen des Alkohols ist Acetaldehyd. Es erzeugt oxidativen Stress in den Schleimhautzellen und verursacht DNA-Schäden, zudem löst es Lipide aus der Schleimhaut, die das Eindringen karzinogener Substanzen des Tabaks erleichtern. Somit wird eine Entartung des Gewebes begünstigt (Wienecke et al. 2015). Das Risiko, durch den Missbrauch von Alkohol an einem Tumor zu erkranken steigt proportional zur konsumierten Dosis an. Dies erfolgt jedoch nicht im linearen Verhältnis; Bei starken Trinkern erhöht sich das Risiko exponentiell (Viswanathan und Wilson 2004).

Die Infektion mit den High-Risk humanen Papillomaviren (HPV) 16 und 18 zählt zu einem der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Rachenkarzinomen (Ang et al. 2010). HPV-assoziierte Tumoren bilden sich häufig bei jüngeren Patienten mit negativer Alkohol- oder Nikotinanamnese und ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen (Lin et al. 2013). Die Inzidenz dieses Tumors im Oropharynx steigt beständig an. Im Zeitraum vor 2000 betrug er europaweit 40% und stieg seit 2005 auf 72% an (Mehanna et al. 2013). Tonsillenkarcinome waren in 55% der Fälle von dem Virus betroffen (Glombitza et al. 2010). Auch das Epstein-Barr-Virus kann kanzerogen wirken, und zwar bei Nasopharynxkarzinomen (Goldenberg et al. 2004).

Weitere bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kopf-Hals-Tumors sind schlechte Mundhygiene (Oji und Chukwuneke 2012), mechanische Irritationen und parodontale Erkrankungen (Laprise et al. 2016). Zudem beschreibt das Robert Koch Institut Diabetes mellitus Typ 2 sowie eine ausgeprägte Immunschwäche durch das menschliche Immunschwäche Virus (human immunodeficiency virus; HIV) als Risikofaktoren (Powles et al. 2004). Weitere potentiell kanzerogene Faktoren sind möglicherweise einseitige, vitaminarme Ernährung und übermäßiger Fleischverzehr. Darüber hinaus trägt die Sonnenexposition der Lippe zur Tumorentstehung bei

Lippenkarzinomen bei (Wolff et al. 2012). Ein Zusammenhang mit der beruflich bedingten Exposition mit Chemikalien und Holzstäuben ist besonders bei der Entstehung von Nasennebenhöhlenkarzinomen zu verzeichnen. Zusätzlich kann eine genetische Disposition das Risiko steigern an einem Tumor zu erkranken (Goldstein et al. 1994).

## 1.4 Prognostische Faktoren

Der negative Einfluss der Komorbidität auf die Prognose wurde wiederholt dokumentiert.

Boje et al. (2014) untersuchte in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 10 Studien mit insgesamt 22.932 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (head-and-neck squamous cell carcinoma; HNSCC) und konstatierte, dass das Vorliegen von Komorbidität mit einem signifikant erhöhten Risiko zu sterben einherging (Hazard Ratio (HR)=1,38 (95% Konfidenzintervall (KI): 1,32 – 1,43)). In einer weiteren Studie konnte dieselbe Arbeitsgruppe nachweisen, dass Patienten mit schweren Begleiterkrankungen wahrscheinlicher daran verstarben, als an den Folgen der Tumorerkrankung selbst (Boje et al. 2013).

Auch Piccirillo (2000) beschäftigte sich intensiv mit der Thematik der Komorbidität. Er bestätigte in einer prospektiven Analyse den starken prognostischen Einfluss bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu anderen Tumorlokalisationen (Kolon, Rektum, Lunge, weibliche Brust, Prostata und gynäkologische Tumore). Eine reduzierte Überlebenswahrscheinlichkeit (overall survival; OS) stand in signifikantem Zusammenhang zum Schweregrad der Komorbidität.

Der Tumor wird zu prognostischen Zwecken prätherapeutisch in ein Tumorstadium eingeteilt. Das sogenannte Tumorstaging wird mit der TNM-Klassifikation und den UICC-Kriterien beschrieben (siehe auch 2.3.4). Damit werden neben der Größe des Primärtumors das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen erfasst. Lymphknotenmetastasen verschlechtern die Prognose. Durch extrakapsuläre

Ausbreitung steigt die Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen und lokoregionäre Rezidive an (Eskiizmir et al. 2017, Bernier et al. 2005).

Die Lokalisation des Tumors beeinflusst ebenfalls die Prognose. Tumoren der Lippe oder der Speicheldrüsen zeigen bessere 5-JÜ als solche im Mundboden-, Zungen- oder Hypopharynxbereich (Wolf et al. 2011). Auch der histologische Differenzierungsgrad des Tumorgewebes geht in Form des Gradings in die Prognose ein.

Im Fall einer operativen Therapie wird die Prognose durch das histologische Ergebnis der Schnittträger beeinflusst. Eine unvollständige Resektion, also ein Resektionsstatus R+ oder unter 5mm hat eine schlechtere Prognose, als eine vollständige Resektion R0 (Bernier et al. 2005).

Des Weiteren ist die Prognose der Patienten von anderen, nicht routinemäßig erfassten tumor- und patientenspezifischen Parametern abhängig. Zudem wird die Prognose von der Gruppe der molekularbiologischen Onkogene, wie beispielsweise dem Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR) beeinflusst (Bose et al. 2013). Plataniotis et al. (2004) sieht im Tumolvolumen einen wichtigen prognostischen Faktor. Es wurden praxistaugliche volumetrische Methoden entwickelt, um die prognostische Einschätzung zu verbessern (Oemus et al. 2014). Zudem wird die Prognose durch Tumorphypoxie verschlechtert. Sie resultiert aus ungeordneter, chaotischer Vaskularisation in malignen Tumoren (Janssen et al. 2005). Weiterhin konnten Studien eine niedrige prätherapeutische Hämoglobinkonzentration als negativen prognostischen Faktor feststellen (Winter et al. 2005, Daly et al. 2003).

## **1.5 Messung der Komorbidität**

Es wurden verschiedene Indizes entwickelt, um die Komorbidität von Patienten zu quantifizieren.

Mary Charlson et al. untersuchte im Jahr 1984 in einer 1-Jahres-Studie in einem New Yorker Krankenhaus eine Kohorte von 604 Patienten in Intervallen von je einem



Monat. 559 der Erkrankten überlebten diesen Zeitraum. Anhand der Ergebnisse wurden 19 Begleiterkrankungen als Ursachen für eine erhöhte Mortalität definiert. Jede Bedingung wurde gewichtet und somit 1987 der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) als prognostisches Messinstrument etabliert (Charlson et al.). Der Index wurde in einer Gruppe von 685 Brustkrebspatienten, die im Yale New Haven Hospital behandelt wurden, auf seine Fähigkeit hin überprüft, das Risiko des Todes hinsichtlich der Komorbidität vorherzusagen.

Die Patienten werden anhand der Summe der Begleiterkrankungen in Gruppen unterschiedlicher Schweregrade eingeteilt. Dadurch kann das Risiko ausgehend von der Komorbidität quantifiziert und klassifiziert werden. Hohe Werte sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Der Index kann für alle Arten von Tumorerkrankungen und auch für Nicht-Tumor-Leiden erhoben und schnell retrospektiv erfasst werden.

In den darauffolgenden Jahren rückte das Alter der Patienten in den Fokus der Betrachtung und wurde von Charlson analysiert. Das geschätzte gesteigerte Risiko des Todes bei einer Zunahme der Komorbidität von einem Punkt im CCI erwies sich als annähernd gleich mit einem zusätzlichen Jahrzehnt des Alters. Dahingehend wurde der CCI von Charlson et al. (1994) zu einem kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index (ACCI) modifiziert. Unter anderen bestätigte eine große regionale 5-Jahres-Studie aus Taiwan die prognostische Aussagekraft dieses Index bei Patienten mit einem Nasopharynxkarzinom (Yang et al. 2015). Tanaka et al. (2017) bewertete den ACCI ebenfalls als unabhängiges prognostisches Messinstrument für Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom vor Radio-Chemotherapie (CRT). Der Index steht dabei im Zusammenhang mit dem tumorspezifischen Überleben und dem nicht-tumorspezifischen Sterberisiko.

Der simplified comorbidity score (SCS) war ursprünglich für Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom konzipiert und berücksichtigt die Risikofaktoren Nikotin und Alkohol (Colinet et al. 2005). Er kann auch bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten Anwendung finden. Der Index summiert sich aus den wie folgt gewichteten

Parametern: Tabakkonsum (7 Punkte), Diabetes mellitus (5 Punkte), Niereninsuffizienz (4 Punkte), Atemwegserkrankung (1 Punkt), kardiovaskuläre Erkrankung (1 Punkt), Neoplasie (1 Punkt) und Alkoholismus (1 Punkt).

Kaplan und Feinstein (1974) entwickelten den Kaplan-Feinstein Index (KFI), um die Komorbidität von Patienten mit Diabetes mellitus zu quantifizieren. Zur Berechnung der Begleiterkrankungen bei Krebspatienten, insbesondere von Kopf-Hals-Tumor-Patienten, modifizierte Piccirillo (2000) den Index als Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27). Dieser besteht aus 27 Begleiterkrankungen, welche jeweils abhängig von dem Schweregrad ihrer Manifestation in drei Gruppen (mild, moderat, schwer) unterteilt und addiert werden.

Um einen spezifischen Index für Kopf-Hals-Tumor-Patienten zu entwickeln, untersuchten Boje et al. (2014) den individuellen Einfluss der Begleiterkrankungen des CCI auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde der Head and neck CCI (HNCCI) entwickelt. Er errechnet sich aus 6 der 19 Erkrankungen des CCI (Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, Ulkuserkrankung, Lebererkrankung, Diabetes mellitus)

Alle der genannten Indizes haben sich als valide in der Prognostik der Komorbidität von Kopf-Hals-Tumor-Patienten herausgestellt (Gollnitz et al. 2016). Es bestehen unterschiedliche Vor- und Nachteile: Der CCI-Index ist einfach und schnell anzuwenden, ebenso der SCS und der HNCCI. Detailliertere Informationen über die Erkrankungen und deren Schweregrade kann der ACE-27 Index generieren.

## **1.6 Auswirkung der Risikofaktoren Alkohol und Nikotin auf die Komorbidität**

Die Komorbidität ist bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen, wie beispielsweise Prostata-, Brust-, und gynäkologischen Tu-

moren erhöht. Nur Patienten mit Lungen- und Kolonkarziom erzielten noch höhere Werte (Piccirillo 2000).

Ursächlich dafür ist zum einen, dass sich die Inzidenz der Erkrankung mit steigendem Alter erhöht. In Studien erreichten 98% der Patienten ein Lebensalter über 40 Jahre und 50% der Erkrankten über 60 Jahre. Zum anderen begünstigt eine positive Tabak- und Alkoholanamnese das Risiko an Begleiterkrankungen zu leiden (Boje 2014).

Die Therapie von Kopf-Hals-Tumoren hat sich in den letzten Jahren stetig verbessert. Das Outcome ist jedoch nahezu gleichgeblieben. Die Ursache dafür ist unter anderem in dem vergleichsweise hohen Anteil von Patienten mit Alkohol- und Nikotinabusus und derer gesteigerten Morbidität und Mortalität zu suchen. Diese Risikofaktoren begünstigen kardiale Erkrankungen (Simeoni et al. 2016) sowie gastrointestinale und respiratorische Komorbiditäten. Die häufigsten Gründe für eine behandlungsbedingte Mortalität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren fanden sich in Sekundärtumoren oder Erkrankungen, wie Lungenembolien, Gefäßerkrankungen, Organversagen sowie Sepsis (Argiris et al. 2004). Hall et al. (2000) veröffentlichten ähnliche Ergebnisse. Bei 18% der Todesfälle nach fünf Jahren war die Ursache in der Komorbidität der Kopf-Hals-Tumor-Patienten zu finden. Nach 7,5 Jahren war dieses Risiko größer als der tumorbedingte Tod selbst.

Der Missbrauch von Alkohol kann eine äthyltoxische Kardiomyopathie mit dem Symptom der Herzinsuffizienz hervorrufen. Diese Komorbidität der kardialen Dysfunktion kann die Behandlungsmöglichkeiten des Kopf-Hals-Tumors schwer einschränken oder gar unmöglich machen (Simeoni et al. 2016). Weitere Langzeitschäden, die durch den langjährigen Abusus von Alkohol entstehen können, sind Leberzirrhose, Hepatitis, chronische Gastritis, Pankreatitis und eine Anämie. Zerebral kann sich das Wernicke-Korsakoff-Syndrom etablieren. Die hauptsächlichsten Todesursachen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren lagen in Selbstmord, Totschlag, Leberzirrhose, Apoplex, Pneumonie, Atemwegserkrankungen oder Zweitumoren (Poikolainen 1995). Bei Alkoholmissbrauch ist das Risiko für maligne Neubildung in

vielen Organen gesteigert. Neben dem Kopf-Hals-Bereich treten vermehrt Tumoren im Ösophagus, in der Leber, im Colon und Rektum und bei Frauen in der Brustdrüse auf (Boffetta und Hashibe 2006).

Das Rauchen begünstigt kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit (KHK) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Werden diese Erkrankungen vor der Therapie des Tumors nicht oder nur unzureichend behandelt, können schwere Komplikationen auftreten. Beispielsweise ist das Risiko für einen Apoplex gesteigert. Das Rauchen ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert an Zweittumoren zu erkranken. Diese bilden sich beispielsweise in Form eines Bronchialkarzinoms, einer akuten myeloischen Leukämie sowie eines Blasen-, Prostata- oder Nierentumors. Zudem treten Gebärmutterhalskrebs, Ösophagus-, Magen- und Bauchspeicheldrüsensignifikant häufiger bei Rauchern auf (Schroeder 2012).

Die Arbeitsgruppe um van Monsjou et al. (2016) schlussfolgerte, es sollte sich bei der Therapie des Kopf-Hals-Tumors nicht nur auf die maligne Erkrankung selbst konzentriert werden, sondern auch auf behandlungsbezogene Toxizität, Zweittumoren und die mögliche gesteigerte Komorbidität.

## **1.7 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren und die Rolle der Komorbidität**

Die Therapie von Patienten mit Kopf-Hals-Tumor sollte auf einer interdisziplinären Entscheidung zwischen Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie basieren. Ein multimodales Therapiekonzept kann bei fortgeschrittenen Tumoren zur Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität der Patienten führen. Insbesondere bei Erkrankten mit Begleiterkrankungen ist eine multidisziplinäre Behandlung essentiell, um sowohl den Tumor als auch die Komorbiditäten optimal zu therapieren. Da sich die Behandlung heutzutage an Leitlinien orientieren soll, müssen diese im Hinblick auf

Aussagen zum Einfluss der Komorbidität betrachtet werden. Als Leitlinie zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren liegt die Richtlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ aus dem Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Register-Nummer 007-100OL) vor. Zudem wird international vor allem die amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network als Praxisrichtlinie in der Onkologie beachtet (NCCN Guidelines head and Neck Cancers, 2012). Beide Leitlinien äußern sich nicht zur Thematik der Komorbidität. Insgesamt ist die Wahl der Therapie abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten und von den Tumorparametern.

### 1.7.1 Operative Therapie

In der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren nimmt die Chirurgie eine wichtige Rolle ein. Vor einigen Jahrzehnten konnten Patienten mit kardiovaskulären, pulmonalen oder renalen Begleiterkrankungen oft nicht operativ therapiert werden, da es die notwendigen anästhesiologischen Standards noch nicht zuließen. Auf Grund neuer Techniken ist es nun auch Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen möglich, sich dieser Therapievariante zu unterziehen (Derks et al. 2005a). Somit eröffneten sich neue Möglichkeiten und Herausforderungen.

Bei Patienten mit Komorbidität besteht eine erhöhte Gefahr für Lappenverlust und ein gesteigertes Risiko für postoperative Komplikationen (Nao et al. 2011). Einige Studien belegen, dass ältere Patienten ohne Komorbidität kein erhöhtes Operationsrisiko zu erwarten haben und somit dieselbe aggressive Therapie erhalten sollten wie jüngere Erkrankte (Boje 2014).

Es wird zwischen kurativen und palliativen Heilungsansätzen unterschieden. Bei einer kurativen Behandlung besteht das Ziel in der vollständigen Entfernung des Primärtumors. Dabei sollte ein ausreichender Sicherheitsabstand zu gesundem Gewebe ge-

wahrt werden. Es besteht die Möglichkeit dies mittels Schnellschnittdiagnostik intraoperativ unterscheiden zu lassen.

Die palliative Behandlung konzentriert sich auf die Linderung der Schmerzen und darauf Funktionseinschränkungen chirurgisch zu verbessern und somit die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen.

Bei kleinen Tumoren mit einer Tumorgöße von T1-T2 und einem Lymphknotenstatus von N0-N1 (siehe auch 2.3.4, Tumorstadien nach UICC-Klassifikation und TNM-Klassifikation) ist in der Regel die alleinige Operation die Therapie der Wahl oder alternativ eine alleinige Radiatio. Bei einer nachgewiesenen Beteiligung der Lymphknoten wird die Neck dissection durchgeführt. Dabei werden die Halslymphknoten beider oder der betroffenen Seite operativ entfernt.

Ausgedehnte Defekte werden meist mit mikrochirurgisch anastomosierten Lappenplastiken, wie zum Beispiel dem Radialis-, Scapula- oder Fibula-Flap, rekonstruiert. Ihre Erfolgsquoten liegen bei 92%, 97% und 81,5% (Nakatsuka et al. 2003).

### 1.7.2 Radiotherapie

Wenn ein Patient auf Grund von einem inoperablen Tumorstadium oder zu schlechtem Allgemeinzustand nicht für eine Operation geeignet ist, ist die Radiotherapie eine gute Behandlungsalternative. Sie wird gut toleriert und die Komorbidität hat wenig Einfluss auf die Effektivität der Radiatio.

Die Applikation kurzweiliger elektromagnetischer Strahlung bewirkt die Zerstörung des Tumorgewebes bei bestmöglichem Erhalt des gesunden Gewebes und dessen Funktion. Primäre Radiotherapie kann außerdem in frühen Tumorstadien durchgeführt werden. Auf eine präoperative Bestrahlung wird in Deutschland weitestgehend verzichtet, um daraus resultierende postoperative Wundheilungsstörungen zu vermeiden.

Tumorhypoxie oder ein gesteigertes Tumolvolumen können die Strahlenwirkung reduzieren. Lavaf et al. (2008) belegten bei knapp 9000 Patienten mit fortgeschrittenem Kopf-Hals-Tumor mit positiven Lymphknotenmetastasen einen Benefit durch

postoperative Radiatio im Vergleich zur alleinigen Operation. Die 5-JÜ der Patienten erhöhte sich um 10%.

Dabei sind mögliche Nebenwirkungen zum Teil nicht vermeidbar. Der Körper reagiert mit einer akuten, reversiblen Entzündungsreaktion und mit chronischen Veränderungen auf die Bestrahlung. Zweitgenannte verhalten sich irreversibel und progredient. Sie laufen im Bindegewebe und im Kapillarsystem ab. Bei 80% der Patient entsteht im Zeitraum der Behandlung eine enorale Mukositis. Dadurch wird die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme der Patienten erschwert. Sie stellt einen limitierenden Faktor für die Behandlung dar. Die daraus resultierenden Schmerzen werden zum Teil unterschätzt und unzureichend behandelt (Mirabile et al. 2016). Weitere Folgen der Gewebereaktionen sind Dermatitis, Xerostomie und Dysphagie. Diese beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Bei der Planung der Bestrahlung sollten die Ohrspeicheldrüsen und am Schluckakt beteiligte Strukturen, wie retropharyngeale Muskeln geschont werden (Maurer et al. 2011). Als Spätkomplikation besteht die Gefahr einer Osteoradionekrose des Kiefers sowie die Abhängigkeit von einer PEG-Magensonde (Sayan et al. 2016).

### 1.7.3 Chemotherapie

Ältere Patienten oder Patienten mit schweren Begleiterkrankungen sind häufig von klinischen Studien hinsichtlich Chemotherapie bzw. der kombinierten Radiochemotherapie (CRT) ausgeschlossen. Sie werden insgesamt selten mit CRT therapiert, sondern zumeist operiert oder erhalten eine Radiotherapie (RT). Hinsichtlich des Alters sollten betagte, anderweitig gesunde Tumorkranken bei Bedarf ebenso wie junge Patienten mit CRT behandelt werden (Boje 2014). Demgegenüber konnte eine kehlkopferhaltende Therapie mittels niedrig dosiertem Docetaxel und Cisplatin bei Patienten mit hohen ACCI-Werten und einem Larynxtumor gute Resultate und eine geringe Komplikationsrate erzielen (Inohara et al. 2015).

Als alleinige Behandlungsmaßnahme ist die Chemotherapie palliativ bei rezidivierenden Tumoren oder bei Auftreten von Fernmetastasen empfohlen.

Studien zeigen, dass bei Hochrisikopatienten mit bereits reseziertem Kopf-Hals-Tumor eine kombinierte postoperative Chemo- und Strahlentherapie das Überleben der Patienten im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie deutlich verbessern kann (Tanvetyanon et al. 2015, Cooper et al. 2004, Bernier et al. 2004).

Am häufigsten werden die Wirkstoffe Cisplatin bzw. Carboplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) und/ oder Taxane (Paclitaxel) verwendet. Die Medikamente induzieren häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Diesbezüglich wirken sich die Komorbidität limitierend auf die Therapie aus. Cisplatin kann nephrotoxisch wirken, eine Hydratation während der Therapie ist deshalb essentiell. Zudem können durch den Platin-Komplex-Bildner Neurotoxizität, Ototoxizität und Anaphylaxie auftreten. 5-FU kann zu einer kardialen Dysfunktion und Neutropenie führen.

#### 1.7.4 Antikörpertherapie

Ein relativ neuer therapeutischer Ansatz beschäftigt sich mit der Immuntherapie mittels monoklonalen Antikörpern. EGFR kommen ubiquitär im Kopf-Hals-Bereich vor und sind somit ein attraktives therapeutisches Ziel, denn sie steuern Signaltransduktion, Tumorstadium und Angiogenese (Li et al. 2005).

Als IgG1 monoklonaler Antikörper ist Cetuximab bei HNSCC-Tumoren zugelassen. Es hemmt die Phosphorylierung dieses Tyrosin-Kinase-Rezeptors und somit die Signaltransduktion.

Der Effekt von Cetuximab wurde in einer randomisierten 5-Jahres-Studie mit HNSCC-Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium überprüft. Patienten, welche Cetuximab ergänzend zur RT verordnet bekamen, erzielten ein um 9% verbessertes OS im Vergleich zu Patienten mit alleiniger RT (Bonner et al. 2010). Ebenfalls konnte das Überleben von Patienten verbessert werden, indem Cetuximab als Erstlinientherapie zur Platin-basierten Chemotherapie kombiniert eingenommen wurde. Als häufige Nebenwirkungen traten bei 9% der Erkrankten Überempfindlichkeitsreaktionen auf (Vermorken et al. 2008).



## **Ziele der Arbeit**

Die Komorbidität verschlechtert die Prognose von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nachweislich. Trotzdem wird sie noch nicht routinemäßig oder in Form von Komorbiditäts-Indizes erfasst. Die meisten aktuellen epidemiologischen Studien zur Komorbidität basieren auf Daten von einzelnen krankenhausbezogenen Analysen. Es existieren nur einzelne populationsbezogene Untersuchungen, die den Einfluss der Komorbidität auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren beschreiben. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Komorbidität in einer großen, definierten und unabhängigen Bevölkerungsgruppe von Kopf-Hals-Tumor-Patienten im Rahmen einer multizentrischen Studie zu untersuchen. Dazu wurden retrospektiv die Daten der fünf Thüringer Tumorregister der Jahre 2009 bis 2011 ausgewertet. Diese vereinen transparent die Informationen von acht Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und zwei Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Zentren Thüringens.

Um den Einfluss der Komorbidität im klinischen Alltag zu bewerten, werden vier Indizes errechnet, die bereits in breiten wissenschaftlichen Studien untersucht und eingesetzt wurden. Die Begleiterkrankungen werden durch den CCI und den CCI-T bestimmt. Das Alter in Verbindung mit Komorbidität spiegelt der ACCI sowie der ACCI-T wieder.

Ein weiteres Ziel der Arbeit besteht darin, die Patienten- und Tumorparameter sowie das Therapieregime mit der vorhandenen Komorbidität zu korrelieren und den Einfluss derer auf das Überleben in univariablen und multivariablen Analysen aufzuzeigen.

Um die Aussagekraft dieser Studie zu erhöhen, wurden weiterhin Alkohol und Nikotin sowie die Laborwerte Hämoglobin und Hämatokrit erhoben. Diese wurden bei einem Großteil der bisher veröffentlichten Arbeiten zur Komorbidität nicht betrachtet. Zudem wird der unabhängige Einfluss des Alters analysiert. Ziel der Arbeit ist es außerdem geeignete Therapieregime für ältere sowie komorbide Patienten aufzuzeigen.

## **2 Studienpopulation und Methodik**

### **2.1 Einschlusskriterien und Patientendaten**

Der primäre Datensatz dieser Dissertation erstreckte sich auf Patientenfälle, bei denen ein maligner Kopf-Hals-Tumor im Diagnosezeitraum vom 02.01.2009 bis 27.12.2011 behandelt wurde. Er resultierte aus einer Datenbankabfrage der fünf Thüringer Tumorzentren Südharz, Gera, Suhl, Jena und Erfurt. Alle Informationen wurden auf datenschutzrechtlichen Grundlagen und unter vorliegender Patienteneinwilligung in den oben genannten Versorgungsregistern zusammengeführt. Die epidemiologischen Patientendaten wurden meldepflichtig von Kliniken und behandelnden Ärzten an die Krebsregister übermittelt, weiterführende Angaben zu Diagnosen, Therapiestrategien und Verläufen wurden auf freiwilliger Basis gesammelt. Damit erfassten die Register 98% aller Kopf-Hals-Tumor Patienten des Bundeslandes Thüringen im Zeitraum von 2009 – 2011. Die Datenerfassung fand in den folgenden Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (HNO) sowie für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG) Thüringens statt:

- Universitätsklinikum Jena
- Helios Klinikum Erfurt
- SRH Wald-Klinikum Gera
- Südharz Krankenhaus Nordhausen
- SRH Zentralklinik Suhl

Der Diagnosezeitpunkt bezog sich auf den histologischen Nachweis des Tumors. Der Zeitraum wurde gewählt, um sowohl aktuelle Daten zu verwenden und zugleich einen ausreichenden posttherapeutischen Verlauf der Patienten betrachten zu können. Die Datenbank beinhaltete zahlreiche Parameter, wobei jene, in Tabelle 1 aufgeführten, von besonderem Interesse waren.

**Tabelle 1: Datenbankparameter**

|   |
|---|
| Patienten Identifikationsnummer           |
| Geburtsdatum                              |
| Diagnosedatum                             |
| Sterbedatum                               |
| Geschlecht                                |
| Name des Tumorregisters                   |
| Histologie des Tumors                     |
| Grading des Tumors                        |
| Lokalisation des Tumors                   |
| Tumorklassifikation                       |
| Angaben zu Fernmetastasen                 |
| Angaben zur erfolgten operativen Therapie |
| Angaben zur erfolgten Radiotherapie       |
| Angaben zur erfolgten Chemotherapie       |
| Angaben zum Rezidiv                       |
| Datum des letzten Follow-Up               |

Initial wurden 1296 Patienten betrachtet, davon wurden alle doppelt vermerkten entfernt. Schließlich wurden aus Jena, Erfurt, Gera, Nordhausen und Suhl insgesamt 1189 Patienten in die Analyse einbezogen.

In der vorliegenden Studie wurden der Kopf-Hals-Bereich durch folgende Lokalisationen definiert: Lippe, Mundhöhle, Oro-, Naso-, Hypopharynx, Larynx, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen, Glandula sublingualis, Glandula submandibularis sowie Glandula parotis.

Zu diesen Patienten wurden ergänzende Angaben zur Komorbidität erhoben.

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Vorgehen**

Die Rohdatenbank enthielt aus oben genannten, datenschutzrechtlichen Gründen weder Patientennamen noch -adressen. Diese Angaben wurden jedoch zur weiteren Recherche in den verschiedenen Kliniken benötigt. Sie wurden daher im Vorfeld der Datenerfassung, welche sich im Zeitraum von Oktober 2014 bis November 2015 erstreckte, vom örtlichen Tumorzentrum erfragt. Die Codierung und Zuordnung der Fälle erfolgte mittels einer sechsstelligen Ziffernfolge, genannt Patienten ID. Diese Information und andere Parameter aus der Datenbank zur eindeutigen Identifizierung, wie beispielsweise dem Diagnosedatum und der Tumorlokalisation wurden manuell und separat für jede HNO- und MKG-Klinik in eine Excel-Tabelle zusammengefügt. Diese wurden dem jeweiligen Mitarbeiter der fünf Tumorzentren zugesandt. Durch sie konnte eine Decodierung der Patienten IDs in Namen und Adressen erfolgen. Diese wurden persönlich bzw. Passwort-geschützt übermittelt. Daraufhin wurde der Kontakt zu den ärztlichen Ansprechpartnern in den Kliniken aufgenommen, um das weitere Vorgehen zur Datenerfassung zu koordinieren.

### **2.2.2 Datenquellen**

Die relevanten Daten wurden anhand von elektronischen Patientenmanagement Programmen oder Akten ermittelt. Dabei unterschieden sich die Kliniken in der verwendeten Software im Jahr 2014/2015 wie folgt: Die HNO-Klinik Jena verwendet sowohl ISYNET, ein Programm von medatixx (Eltville/Rhein) als auch SAP (Walldorf). Dadurch waren Angaben mehrfach zu finden und konnten bei Bedarf verglichen und kontrolliert werden. Erfurt und Suhl realisierten die digitale Verwaltung ebenfalls mit SAP und in Gera wurde das Programm Orbis (Agfa Health Care, Bonn) zur Patientendokumentation verwendet. In Nordhausen fand zur Zeit der Datenauswertung die Digitalisierung von Patientenakten statt und hierzu kam die Software Pegasus (Kettering, Northamptonshire) zur Anwendung. Informationen zu Tumor-

patienten aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena konnten anhand von Akteneinträgen manuell erfasst werden.

Grundsätzlich wurden relevante Informationen zu Begleiterkrankungen, der durchgeführten Therapie und zum Krankheitsverlauf aus Arztbriefen der HNO-Kliniken sowie Strahlenkliniken entnommen. Des Weiteren wurden im Aufnahmebogen dokumentierte Risikofaktoren und das Suchtverhalten erfasst. Gegebenenfalls gaben auch vorhandene Aufzeichnungen eines Tumorboards chronologisch Aufschluss über die Krebserkrankung und deren Therapie.

## **2.3 Parametererfassung**

Zur Datenerfassung wurde das Programm SPSS Statistics 22.0 und später die aktuellere Version 23.0, Software für Windows von IBM (Chicago, Illinois, USA) verwendet. Die zu betrachtenden Aspekte wurden hier integriert und nach Eigenschaften charakterisiert. Dazu gehörten unter anderem der Name, der Variablentyp (Numerisch oder Datum), das Variablenlabel (eine Beschreibung dessen), Wertelabels (Definition dazugehöriger Werte), fehlende Werte (diese wurden einheitlich für jede Variable mit 999 kodiert) und das Messniveau (Skala, Ordinal, Nominal).

Dokumentiert wurden Patientenstammdaten, die durchgeführte Therapie sowie Risikofaktoren und Laborwerte. Weiterhin wurden Nebenerkrankungen der Patienten in Form der Parameter des Charlson Komorbiditäts-Index erfasst.

Nachfolgend werden die erfassten und berechneten Variablen näher beschrieben.

### **2.3.1 Therapie**

Die durchgeführte Therapie wurde in Operation, Radio-, Chemo-, und Antikörpertherapie unterteilt.

Die Variable „Operation“ wurde numerisch kodiert und mit der dichotomen Unterscheidung zwischen „ja“ und „nein“ erfasst. Sie beinhaltet Eingriffe mit therapeutischer

Intention, wie zum Beispiel der Tumorexstirpation oder -resektion. Biopsien und Probeentnahmen wurden in diesen Punkt nicht eingeschlossen.

Als weitere Therapiemaßnahme wurde die „Radiotherapie“ betrachtet. Auch diese Variable bezieht sich ausschließlich auf den Kopf-Hals-Tumor. Sie wurde numerisch hinterlegt und binär mit „ja“ und „nein“ registriert.

Informationen zur „Chemotherapie“ wurden ebenfalls numerisch verschlüsselt und in Wertelabels untergliedert, welche den Wirkstoff des Zytostatikums definierten. Dazu gehörten „Cisplatin“, „Carboplatin“, „Mitomycin“, „Paclitaxel“, „5-FU“ und „Docetaxel“. Für den Fall, dass ein Patient mehrere dieser Chemotherapeutika kombiniert einnahm, wurde die Variable viermal vervielfacht. Ebenfalls dichotom mit „ja“ und „nein“ wurde die Verwendung des monoklonalen Antikörpers Cetuximab in numerischer Form dokumentiert.

### **2.3.2 Risikofaktoren, Vitalstatus und Follow-Up**

Es wurde auf mögliche Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren sowie den Zeitpunkt des letzten Follow-Up und den Vitalstatus eingegangen. Alle diese Variablen besitzen nominalen Charakter. Zu den Einflussfaktoren bei der Entstehung eines malignen Tumors im Kopf-Hals-Bereich zählen die Suchtparameter Alkohol und Nikotin. Beide Kenngrößen wurden als dichotome Variable mit „ja“ und „nein“ numerisch eingegeben. Alkohol wurde definiert als mindestens ein Glas eines Ethanol-haltigen Getränks pro Tag auf eine Dauer von sieben Tage pro Woche. Ferner wurde der Vitalstatus beleuchtet. Auch er wurde numerisch eingegliedert und binär mit Hilfe der Wertelabels „lebend“ und „verstorben“ differenziert. Das eventuelle Todesdatum, beziehungsweise der Tag der letzten vorhandenen klinischen Information des Patienten, wurde als „letztes Follow-Up“ mit dem Variablentyp „Datum“ codiert und in skaliert Form in die Tabelle integriert.

### **2.3.3 Laborwerte**

Um eventuelle Anämien festzustellen, wurden der Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert der Patienten berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden zum Diagnosezeitpunkt bestimmt

und im metrischen Messniveau numerisch in die Datenbank integriert. Dabei wurde für Hämoglobin die Einheit mmol/l und für Hämatokrit das Maß l/l gewählt und diese nach geschlechterspezifischen Referenzbereichen bewertet (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Geschlechterspezifische Referenzbereiche Hämoglobin und Hämatokrit**

|        | Hämoglobin in mmol/l | Hämatokrit in l/l |
|--------|----------------------|-------------------|
| Männer | 8,7-11,2             | 43-49%            |
| Frauen | 7,5-9,9              | 37-45%            |

#### 2.3.4 Tumorstadien nach UICC-Klassifikation und TNM-Klassifikation

Bei 1080 der 1187 Patienten lagen Angaben zur UICC-Tumorklassifikation vor (Tabelle 3). Diese beinhalteten die anatomische Ausdehnung des Primärtumors (T), das Vorhandensein regionaler Lymphknoten (N) und die Fernmetastasierung (M) (Sobin et al. 2010) (Tabelle 4). Sie wurden entweder in klinischer „c“ oder pathologischer „p“ Form diagnostiziert und demnach als sogenanntes cTNM bzw. pTNM in Form von Freitext in die Datenbank eingegliedert. Zur weiteren Bearbeitung mussten die Informationen jeweils numerisch codiert werden. Da die Klassifikation pTNM die höhere Aussagekraft aufweist, wurden alle Patienten mit derartigen Informationen danach kategorisiert. Bezugnehmend auf die Tumorklassifikation wurden die Patienten danach in die seit 2010 geltenden Tumorstadien nach UICC-Kriterien numerisch in die Stadien I bis IVC klassifiziert (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Tumorstadien nach UICC-Kriterien (Tis=Carcinoma in situ, T=Tumorgröße, N=Lymphknotenmetastase, M=Fernmetastase)**

| Stadium    | T      | N  | M  |
|------------|--------|----|----|
| <b>0</b>   | Tis    | N0 | M0 |
| <b>I</b>   | T1     | N0 | M0 |
| <b>II</b>  | T2     | N0 | M0 |
| <b>III</b> | T1, T2 | N1 | M0 |

|            |            |            |    |
|------------|------------|------------|----|
|            | T3         | N0, N1     | M0 |
| <b>IVA</b> | T1, T2, T3 | N2         | M0 |
|            | T4a        | N0, N1, N2 | M0 |
| <b>IVB</b> | T4b        | jedes N    | M0 |
|            | jedes T    | N3         | M0 |
| <b>IVC</b> | jedes T    | jedes N    | M1 |

Tabelle 4: TNM-Klassifikation

| Stadium      | Beschreibung  |
|--------------|---|
| <b>Tx</b>    | Primärtumor kann nicht beurteilt werden                                 |
| <b>T0</b>    | kein Anhalt für Primärtumor   |
| <b>Tis</b>   | Carcinoma in situ   |
| <b>T1</b>    | Tumorausdehnung $\leq 2$ cm   |
| <b>T2</b>    | Tumorausdehnung $> 2$ cm aber $\leq 4$ cm                               |
| <b>T3</b>    | Tumorausdehnung $> 4$ cm  |
| <b>T4a+b</b> | Invasion benachbarter Strukturen  |
| <b>Nx</b>    | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden                     |
| <b>N0</b>    | keine regionären Lymphknotenmetastasen                                  |
| <b>N1</b>    | Metastasen in solitärem ipsilateralem Lymphknoten $\leq 3$ cm           |
| <b>N2a</b>   | Metastasen in solitärem ipsilateralem Lymphknoten $> 3$ bis $\leq 6$ cm |
| <b>N2b</b>   | Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten $\leq 6$ cm           |
| <b>N2c</b>   | Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten $\leq 6$ cm  |
| <b>N3</b>    | Metastasen(n) $> 6$ cm  |
| <b>Mx</b>    | Fernmetastasen können nicht beurteilt werden                            |
| <b>M0</b>    | keine Fernmetastasen  |
| <b>M1</b>    | Fernmetastase(n) vorhanden  |



### 2.3.5 Beschreibung des Charlson Komorbiditäts-Index

Der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) wurde von Charlson et al. entwickelt und findet als standardisiertes Instrument zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos Anwendung in der Onkologie (Charlson et al. 1987). Dazu werden 19 mögliche Neben-erkrankungen erfasst und bewertet (Tabelle 5). Um den Schweregrad der Komorbidität zu ermitteln, werden den Begleiterkrankungen unterschiedliche Wertigkeiten zugeordnet und diese addiert.

### 2.3.6 Variablen des Charlson Komorbiditäts-Index

Alle Variablen, aus denen sich der CCI zusammensetzt, wurden numerisch in die Tabelle 5 integriert und ordinal erfasst. Die dichotom eingepflegten Wertelabels sind bei Nichtvorhandensein der Komorbidität mit Null oder bei vorhandener Erkrankung mit der jeweiligen Punktzahl beschriftet (0; 1; 2; 3 oder 6).

**Tabelle 5: Erkrankungen des Charlson Komorbiditäts-Index und deren Punktwerte**  
(AIDS=Acquired Immune Deficiency Syndrome)

|          |   |
|----------|---|
| 1 Punkt  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• periphere arterielle Verschlusskrankheit</li> <li>• cerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>• Demenz</li> <li>• chronische Lungenerkrankung</li> <li>• Kollagenosen</li> <li>• Ulkuskrankheit</li> <li>• leichte Lebererkrankung</li> <li>• Diabetes mellitus (ohne Endorganschaden)</li> </ul> |
| 2 Punkte | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung</li> <li>• Diabetes mellitus (mit Endorganschaden)</li> <li>• Tumorerkrankung</li> <li>• Leukämie</li> </ul>  |

|          |  |
|----------|--|
|          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemiplegie</li> <li>• Lymphom</li> </ul>                  |
| 3 Punkte | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mäßige und schwere Lebererkrankung</li> </ul>             |
| 6 Punkte | <ul style="list-style-type: none"> <li>• metastasierende solide Tumoren</li> <li>• AIDS</li> </ul> |

## 2.4 Definition abgeleiteter Variablen

### 2.4.1 Errechnung der Indizes

Um die gewonnen Daten statistisch auswerten zu können, mussten im Anschluss an die Datenerhebung zu einigen Informationen ergänzende Variablen errechnet werden. Wie bereits in den Punkten 2.3.5 und 2.3.6 beschrieben, wurden die betrachteten chronischen Erkrankung des CCI einzeln mit ihrem jeweiligen Punktwert (Tabelle 2) dichotom („0“; „Punktwert“) erfasst. Pro Patient wurden diese 19 Variablen addiert zu der numerischen Variable „CCI“ zusammengeführt.

Daneben wurden verschiedene modifizierte Indizes berechnet: Zur alleinigen Betrachtung der Komorbiditäten unter Ausschluss des eigentlichen Kopf-Hals-Tumors, welcher im CCI gleichwohl Gewichtung findet, wurde die Variable Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (CCI-T) errechnet. Dabei wurden die beiden Unterpunkte „solide metastasierende Tumoren“ (6 Punkte) und „Tumorerkrankung“ (2 Punkte) nicht mit in die Analyse einbezogen und lediglich die 17 übrigen Komorbiditäten addiert.

Das Alter der Patienten wurde nach Charlson (Charlson et al. 1994) als kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index in Form einer numerischen Variable in die Berechnung einbezogen. Die Autoren konnten zeigen, dass auf Patienten unter 40 Jahren das geringste Risiko zutraf, auf Grund des Alters an Begleiterkrankungen zu versterben. Daher wurde vorgeschlagen, dass Alter mit in den Index aufzunehmen. Um den Einfluss des Alters zu erfassen, wird jedem Lebensjahrzehnt über 40 Jahre ein Punkt zugerechnet. Folglich erlangen Patienten im Alter von 50-59 Jahren einen Punkt,

Erkrankte mit 60-69 Jahren zwei Punkte und solche mit 70-79 Jahren drei Punkte. Der jeweilige Betrag wird zu den Punkten des Charlson Komorbiditäts-Index addiert. So erreicht beispielsweise ein 60 Jahre alter Patient mit einem CCI von 3 einen kombinierten Alters-Comorbiditäts-Index (ACCI) von 5.

In Äquivalenz zu der beschriebenen Erstellung der modifizierten Charlson Komorbiditäts-Indices, wurde nun die Altersgewichtung in die Analyse als ergänzende Variable eingegliedert. Durch die Addition der Alterspunkte zu den Variablen CCI und CCI-T entstanden die neuen Indices kombinierteer Alters-Komorbiditäts-Index (ACCI) und kombinierter Alter-Komorbiditäts-Index ohne Tumor (ACCI-T)

#### **2.4.2 Errechnung von Zeitspannen**

Die statistische Berechnung von Zeitspannen konnte mit Hilfe der Funktion „DATEDIF“ der Datumsarithmetik aus der zeitlichen Differenz zwischen zwei Datumsangaben in Monaten und Tagen ermittelt werden. Das Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt wurde aus der Differenz des Diagnose- und des Geburtsdatums bestimmt und numerisch in Jahren gerundet und eingepflegt.

Zur Berechnung von Überlebenszeitanalysen wurden die Zeitspannen vom Diagnose-datum zum letzten Follow-Up bzw. zum Todeszeitpunkt berechnet. Sie wurden in numerischer Form, in Monaten angegeben. Dabei wurde in der Variable „Nachbeobachtungszeit“ bei allen Patienten der Zeitraum von Diagnosedatum zum letzten Follow-Up ermittelt. In einer zweiten Variable, genannt „Überlebenszeit“, wurden eventuelle Todesdaten in die Angaben des letzten Follow-Up ergänzt.

#### **2.4.3 Kategorisierung von Variablen**

Um einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Merkmalen und Unterschieden in den Gruppen zu finden, wurden aus metrischen Variablen dichotomisierte Kategorien anhand des Median-Werts gebildet.

So wurde das Alter von 60,3 Jahre als Median ermittelt und die Patienten in „<Median“ und „>Median“, d.h. „<60,3 Jahre“ und „>60,3 Jahre“ rubriziert.

Gleiches erfolgte bei der Erfassung der Mediane der Komorbidität-Indices. Für den CCI wurde die Grenze „Median=2“ definiert (Range: 2-12) und ihn in „<2“ und „>2“ unterteilt. Für den CCI-T (Range: 0-9) wurden die Gruppen „<0“ und „>0“ unterschieden. Der ACCI (Range: 2-14) ergab eine Unterscheidung von „<4“ und „>4“ und der ebenfalls altersabhängige Index ACCI-T (Range: 0-12) wurde in „<2“ und „>2“ gegliedert.

Folgende weitere metrische Merkmale wurden in ordinale Variablen umgewandelt: Die UICC- Kategorien sowie die Laborwerte wurden gemittelt, wobei beim Hämatokrit der Wert 0,42 l/l und beim Hämoglobin-Gehalt der Betrag 8,7 mmol/l den Median bildeten. Der Differenzierungsgrad des Tumors wurde mit dem Median „G2“ festgelegt. Einzelne Chemotherapeutika, die initial in mehreren Wertelabels codiert waren, wurden in eine binäre Variable mit „ja“ und „nein“ umgewandelt. Die Angaben zu den Risikofaktoren Alkohol und Nikotin wurden in einer nominalen Variable in die Werte „keine“, „Alkohol“, „Nikotin“ und „beide“ zusammengefasst und geschlechterspezifisch getrennt eruiert. Entsprechend der Referenzbereiche der Werte des Hämoglobins und Hématokrits wurden jeweils und geschlechterspezifisch neue nominale Variablen mit den Werten „zu hoher Gehalt“, „gesund“, „anämisch“ und „fehlend“ systematisch erfasst.

## **2.5 Statistische Auswertung**

### **2.5.1 Explorative Statistik**

Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS Statistics Programm Version 23.0 vorgenommen.

Wie in Punkt 2.4.3 beschrieben, wurden metrische und ordinal skalierte Variablen in ein nominales Skalenniveau überführt. Dadurch konnte der Chi-Quadrat Test durchgeführt werden. Diese nichtparametrische Berechnung prüft, ob ein Merkmal in zwei unabhängigen Stichproben identisch verteilt ist. Dazu wurde von der Nullhypothese ausgegangen. Diese Hypothese wurde bei signifikanten Ergebnissen

( $p < 0,05$ ) zurückgewiesen. Um Zusammenhänge zwischen den Komorbiditäts-, Tumor- und Patientencharakteristika untersuchen zu können, wurden Kreuztabellen erstellt und mit dem Chi-Quadrat Test statistisch untersucht. Mittelwerte wurden in Kombination mit der Standardabweichung angegeben.

### **2.5.2 Kaplan-Meier Überlebensanalyse**

Die analysierten Variablen wurden unter Einsatz des Log-Rank-Tests auf signifikante Unterschiede ihrer verschiedenen Subgruppen in Hinsicht auf das Überleben überprüft. Dabei wurden alle Zeitpunkte gleich gewichtet. Auch hier wurde das Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  gewählt. Mit Hilfe von Sterbetafeln konnte die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens in Bezug auf die Komorbidität, die Patienten- und Tumorparameter, als auch auf das Therapieregime in Form des 1-, 2- und 5-JÜ ermittelt werden.

Es wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Dazu wurde im Punkt 3.4.2 näher auf den Einfluss der Komorbidität auf das Gesamtüberleben eingegangen. Hierfür wurden zusätzlich der Mittelwert, der Median und das 95%-Konfidenzintervall (KI) aus der von SPSS generierten Überlebensstabelle betrachtet. Zum Zeitpunkt der medianen Überlebenszeit war die Hälfte der Patienten gestorben. Bei Werten über 50% konnte dies nicht ermittelt werden. Trat bis zum Ende der Beobachtungszeit kein Todesfall ein, wurden diese Patienten zensiert und nicht für die Überlebensanalyse berücksichtigt.

### **2.5.3 Multivariable Überlebensvergleiche mittels Cox Regressionsmodell**

Durch die Verwendung des Cox-Regressionsmodell konnte der gleichzeitige Einfluss von verschiedenen, unabhängigen Variablen, wie den Erkrankungen des CCI, Tumorparametern, Therapieregimen, Laborwerten, Alter und Suchtverhalten auf das Überleben hin überprüft wurden. Es wurde jeweils ein Referenzwert mit der Codierung=0 festgelegt, beispielsweise das Nicht-Vorhandensein einer Krankheit oder die Abhängigkeit von Suchtstoffen. Um verlässliche Ergebnisse erzielen zu können, wurden nur Variablen mittels des Cox-Regressionsmodells getestet, wenn mindestens

zehn Ereignisse vorgelegen haben. Es wurden fünf Begleiterkrankungen des CCI, die weniger als 10 Todesfälle aufwiesen, aus dem Test ausgeschlossen (schwere Lebererkrankungen, Diabetes mellitus mit Endorganschaden, Kollagenosen, Leukosen und Lymphome). Um die ausreichende Zahl an Sterbefällen pro Variable gewährleisten zu können, wurden im Punkt 3.4.3.2 die Werte CCI größer und gleich sechs und im Punkt 3.4.3.3 die ACCI Werte größer und gleich neun zusammengefasst.

Die Cox-Regressionsrechnung betrachtet alle Variablen in Ihrer Gesamtheit. Demnach wurde das Alter im Punkt 3.4.3.3 nicht untersucht, da es bereits durch den ACCI-Index repräsentiert wurde.

Zur Interpretation der Ergebnisse wurde der Wert der Hazard Funktion verwendet. Diese errechnet sich als Quotient aus der momentanen Sterberate von zwei Gruppen. Die Referenzgruppen ordinaler und nominaler Kovariaten wurden mit dem Status 0 verglichen. Ein zeitlich proportionales Verhalten der betrachteten Variablen stellt die Voraussetzung zur Anwendung der Funktion dar. Dies wurde zum einen durch die Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven überprüft. Dabei wurde sich vergewissert, dass sich diese nicht überschneiden. Zum anderen wurden „Log minus Log“ Graphen errechnet und deren Parallelität überprüft. Als deskriptives Maß beschreibt die Hazard Funktion (=Hazard Ratio) das relative Risiko zu sterben pro Zeiteinheit. Als sogenannter Wert „Exp(B)“ mit einer beispielhaften Größe von 2,5 entspräche er einem 2,5-fach höheren Risiko zu sterben. Der Wert 1 käme einem unveränderten Risiko gleich. Des Weiteren wurde der Regressionskoeffizient „B“ betrachtet. Positive Werte verringern die Überlebenswahrscheinlichkeit, negative vergrößern diese im Wert  $\frac{1}{\text{Exp}(B)}$ .

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Patientenstammdaten des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 1187 Patienten eingeschlossen, davon waren 236 (19,9%) weiblichen und 951 (80,1%) männlichen Geschlechts. Die Mehrzahl der Erkrankten (64,9%) wurde im Helios Klinikum Erfurt und im Universitätsklinikum Jena behandelt (Tabelle 6). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs  $61,5 \pm 11$  Jahre. Der jüngste Patient wurde im Alter von 23 Jahren und der älteste mit 97,7 Jahren einer Therapie unterzogen. Frauen waren mit  $64,9 \pm 12,7$  Jahren durchschnittlich circa 4 Jahre älter als Männer ( $60,7 \pm 10,4$  Jahre) (Tabelle 6). Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel  $27,3 \pm 21,6$  Monate.

**Tabelle 6: Verteilung der Patienten in Register, Geschlechter und Diagnosedatum**

| Kriterium            | Kategorie  | absolute Häufigkeit | relative Häufigkeit |
|----------------------|------------|---------------------|---------------------|
| <b>Register</b>      | Erfurt     | 423                 | 35,6%               |
|                      | Gera       | 210                 | 17,7%               |
|                      | Jena       | 348                 | 29,3%               |
|                      | Nordhausen | 104                 | 8,8%                |
|                      | Suhl       | 102                 | 8,6%                |
| <b>Geschlecht</b>    | weiblich   | 236                 | 19,9%               |
|                      | männlich   | 951                 | 80,1%               |
| <b>Diagnosedatum</b> | 2011       | 418                 | 35,2%               |
|                      | 2010       | 387                 | 32,6%               |
|                      | 2009       | 382                 | 32,2%               |

**Tabelle 7: Geschlechterspezifische Altersverteilung**

|                            |         | <b>Geschlecht</b>      |                        |                        |                        |
|----------------------------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                            |         | weiblich               |                        | männlich               |                        |
|                            |         | absolute<br>Häufigkeit | relative<br>Häufigkeit | absolute<br>Häufigkeit | relative<br>Häufigkeit |
| <b>Alter in<br/>Jahren</b> | <50     | 32                     | 13,6%                  | 145                    | 15,2%                  |
|                            | 50-59,9 | 59                     | 25,0%                  | 348                    | 36,6%                  |
|                            | 60-69,9 | 52                     | 22,0%                  | 251                    | 26,4%                  |
|                            | 70-79,9 | 65                     | 27,5%                  | 178                    | 18,7%                  |
|                            | 80+     | 28                     | 11,9%                  | 29                     | 3,0%                   |

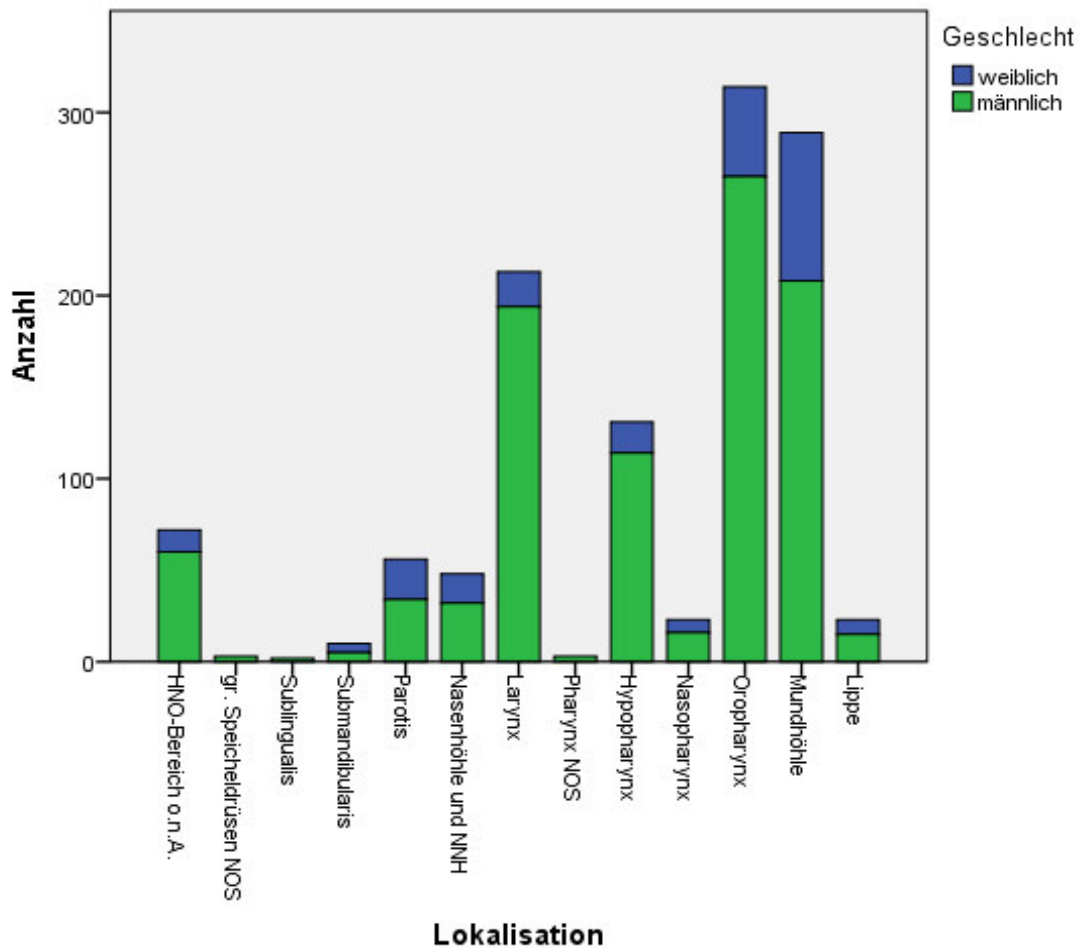
### 3.1.2 Tumorlokalisation

In Abbildung 2 sind die verschiedenen Lokalisationen des Tumors dargestellt. Die malignen Neubildungen im Oropharynx (26,5%) und in der Mundhöhle (24,3%) stellten den größten Anteil der Malignome dar. Ebenfalls wurden Tumore gehäuft im Bereich des Larynx mit 17,9%, sowie gelegentlich mit 11% im Hypopharynxbereich diagnostiziert. Bei Frauen entwickelte sich der Tumor mit 34,3% am häufigsten in der Mundhöhle, bei Männern wurde er dort zu 21,9% diagnostiziert. Der Oropharynx-Bereich war bei Frauen zu 20,8% und bei Männern zu 27,9% befallen. Tumore im Larynx-Bereich fanden sich mit 20,4% häufiger bei dem männlichen Geschlecht (Frauen=8.1%). Malignome bildeten sich bei Frauen zu 9,3% in der Parotis und mit 12% der Tumore der Männer im Hypopharynx-Bereich infiltriert.



Abbildung 2: Lokalisation geschlechterspezifisch gestapelt

(NOS=not otherwise specified, NNH=Nasennebenhöhlen, o.n.A.=ohne nähere Angaben)



### 3.1.3 Tumorparameter

Bei der Betrachtung der UICC-Klassifikation (Punkt 2.3.4) in Tabelle 8 fällt auf, dass sich über die Hälfte der Patienten (54%) zum Diagnosezeitpunkt bereits im höchsten Tumorstadium (Stadium IV) befanden. Insgesamt wiesen 18,1% des Kollektivs das Stadium I und 11,6% das Stadium II auf. Es wurden 13,9% der Erkrankten in das Stadium III und 45,1% in das Stadium IVA eingeteilt. Mit 3,3% und 5,6% sind die Stadien IVB und IVC gering vertreten. Frauen stellten sich mit 20,8% häufiger früher

als Männer (15,5%) im Stadium I vor. Fortgeschrittene Tumoren im Stadium IVA wurden bei Frauen zu 34,3% und bei Männern zu 42,7% diagnostiziert.

Die Mehrzahl der Patienten (53%) wies beim Tumorgrading einen „mäßig“ (G2) differenzierten Typ auf. Lediglich 6,5% der Tumoren wurden mit „gut“ (G1) bewertet und 25% zeigten ein „schlecht“ (G3) differenziertes Gewebe. Bei 1,3% der Patienten wurde anaplastisches Tumorgewebe (G4) vorgefunden.

Die meisten Tumoren (88%) konnten histologisch der Gruppe der Plattenepithelkarzinome zugeordnet werden. Zudem wurden 6,4% Adeno- und 4,5% sonstige Karzinome diagnostiziert.

Bezüglich des Tumorbefalls (T) wurden die meisten Patienten (272; 27,1%) in das Stadium 4 eingeordnet. Die Stadien 1 und 2 verteilten sich gleichmäßig (25,8% und 25,9%) und das Stadium 3 beinhaltete mit 18,7% einen leicht geringeren Anteil an Erkrankten. 73,2% konnten insgesamt histologisch gesichert festgestellt werden (p) und 26,8% wurden klinisch verifiziert (c). Bei 44,8% der Patienten konnte zum Diagnosezeitpunkt keine Lymphknotenmetastase gefunden werden, 40,2% wurden in N2 eingeordnet. Bei 62 Patienten (5,8%) wurden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine oder mehrere Fernmetastasen (M+) aufgefunden. Im Verlauf der Betrachtung entwickelten 194 Erkrankte (16,3%) ein Rezidiv einer Fernmetastase.

**Tabelle 8: UICC-Stadiengruppierung, Tumorklassifikation, Tumordifferenzierung, Histologie**

| Kriterium    | Kategorie | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit |
|--------------|-----------|---------------------|---------------------|
| UICC-Stadium | 0         | 25                  | 2,3%                |
|              | I         | 196                 | 18,1%               |
|              | II        | 125                 | 11,6%               |
|              | III       | 150                 | 13,9%               |
|              | IVA       | 487                 | 45,1%               |
|              | IVB       | 36                  | 3,3%                |
|              | IVC       | 61                  | 5,6%                |
| Grading      | G1-gut    | 77                  | 6,5%                |
|              | G2-mäßig  | 623                 | 52,5%               |

Ergebnisse

|                                  |                             |      |       |
|----------------------------------|-----------------------------|------|-------|
|                                  | G3-schlecht                 | 297  | 25,0% |
|                                  | G4-undifferenziert          | 15   | 1,3%  |
|                                  | fehlend                     | 175  | 14,7% |
| <b>Histologische Gruppierung</b> | Plattenepithelkarzinome     | 1029 | 86,7% |
|                                  | Adenokarzinome              | 76   | 6,4%  |
|                                  | sonstige Karzinome          | 53   | 4,5%  |
|                                  | sonstige Tumoren            | 29   | 2,4%  |
| <b>Tumorbefall</b>               | T 0                         | 1    | 0,1%  |
|                                  | T 1                         | 278  | 25,8% |
|                                  | T 2                         | 279  | 25,9% |
|                                  | T 3                         | 202  | 18,7% |
|                                  | T 4                         | 292  | 27,1% |
|                                  | Carcinoma in situ           | 25   | 2,3%  |
|                                  | unbekannt                   | 1    | 0,1%  |
| <b>Präfix T</b>                  | klinische Sicherung (c)     | 289  | 26,8% |
|                                  | histologische Sicherung (p) | 789  | 73,2% |
| <b>Lymphknotenbefall</b>         | N 0                         | 483  | 44,8% |
|                                  | N 1                         | 92   | 8,5%  |
|                                  | N 2                         | 434  | 40,2% |
|                                  | N 3                         | 43   | 4,0%  |
|                                  | unbekannt                   | 27   | 2,5%  |
| <b>Präfix N</b>                  | klinische Sicherung (c)     | 451  | 41,8% |
|                                  | histologische Sicherung (p) | 628  | 58,2% |
| <b>Metastase</b>                 | M 0                         | 918  | 85,8% |
|                                  | M +                         | 62   | 5,8%  |
|                                  | unbekannt                   | 90   | 8,4%  |
| <b>Rezidivmetastase</b>          | rM 0                        | 993  | 83,7% |
|                                  | rM +                        | 194  | 16,3% |

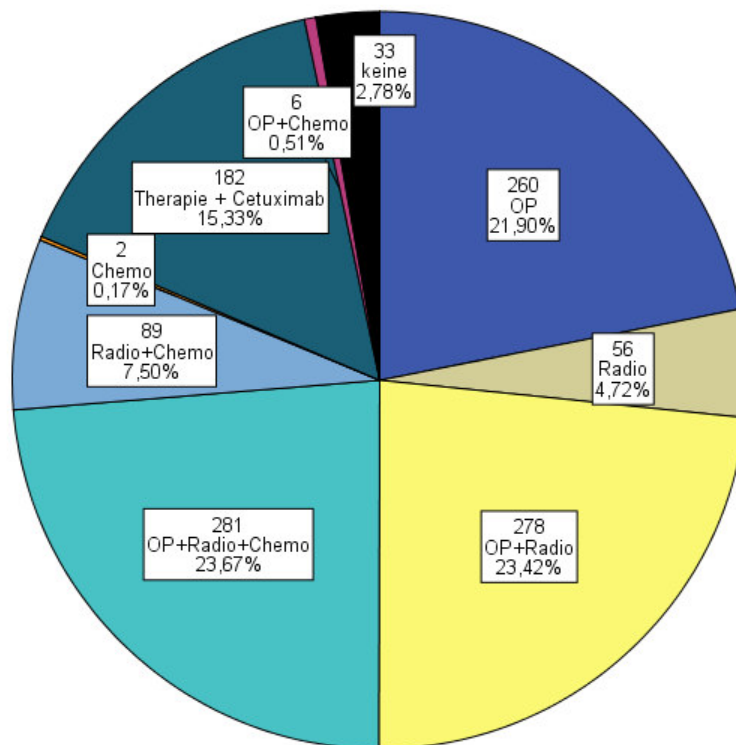
### 3.1.4 Therapie

Tabelle 9 beschreibt die verschiedenen Zusammensetzungen der Therapievarianten. Die Kombination aus Operation, Radiotherapie und Chemotherapie (23,7%) war gemeinsam mit der Verknüpfung aus Operation und Radiotherapie (23,4%) die vorherrschende Therapieform. Weitere 260 Patienten wurden ausschließlich operiert (21,9%). 79 Erkrankten (6,7%) wurde eine Therapie aus Operation, Radiotherapie, Chemotherapie und dem Biological Cetuximab zuteil. Cetuximab wurde insgesamt 182 Patienten (15,3%) verabreicht (Abbildung 3). Bei 33 Patienten (2,8%) wurde der Tumor nicht therapiert. Die Chemotherapie wurde vornehmlich durch die Medikamente Cisplatin (20,6%) oder Carboplatin (23,0%) und 5-FU (27,2%) realisiert.

**Tabelle 9: Therapieregime**

| Kriterium | Kategorie  | absolute Häufigkeit | relative Häufigkeit |
|-----------|--|---------------------|---------------------|
| Therapie  | Operation  | 260                 | 21,9%               |
|           | Radiotherapie  | 56                  | 4,7%                |
|           | Operation + Radiotherapie                              | 278                 | 23,4%               |
|           | Operation + Radiotherapie + Chemotherapie              | 281                 | 23,7%               |
|           | Radiotherapie + Chemotherapie                          | 89                  | 7,5%                |
|           | Operation + Radiotherapie + Chemotherapie + Biological | 79                  | 6,7%                |
|           | Operation + Radiotherapie + Biological                 | 34                  | 2,9%                |
|           | Radiotherapie + Biological                             | 13                  | 1,1%                |
|           | Radiotherapie + Chemotherapie + Biological             | 41                  | 3,5%                |
|           | Chemotherapie  | 2                   | 0,2%                |
|           | Biological   | 2                   | 0,2%                |
|           | Operation + Biological                                 | 5                   | 0,4%                |
|           | Chemotherapie + Biological                             | 4                   | 0,3%                |
|           | Operation + Chemotherapie + Biological                 | 4                   | 0,3%                |
|           | Operation + Chemotherapie                              | 6                   | 0,5%                |
|           | keine Therapie   | 33                  | 2,8%                |

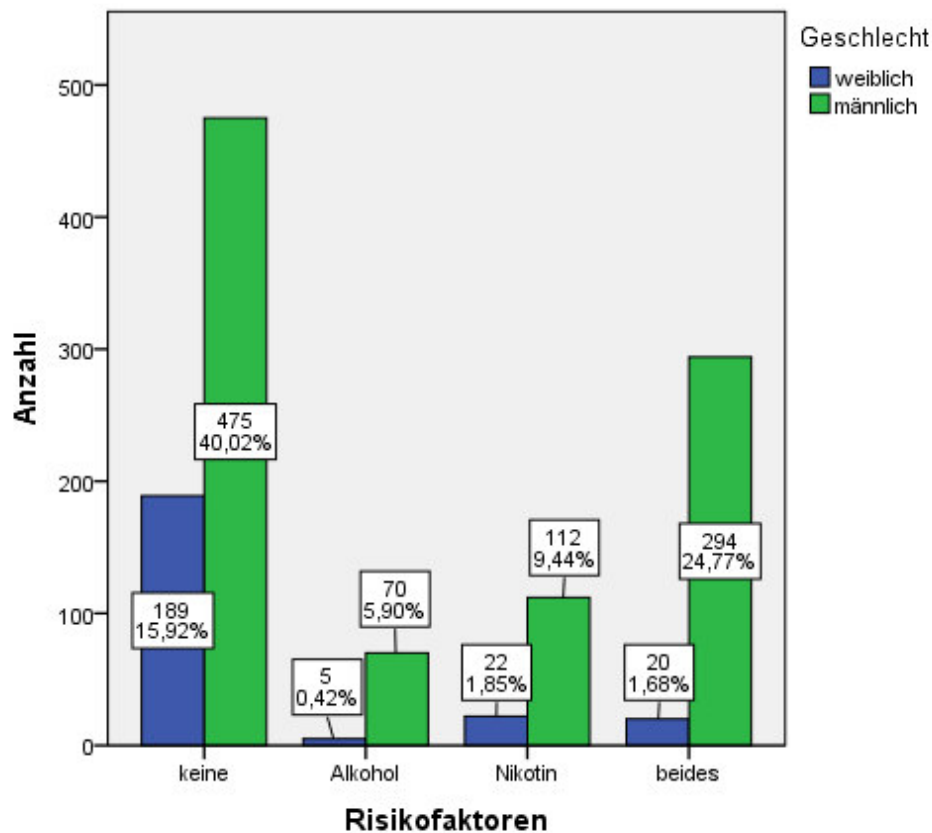
**Abbildung 3: die häufigsten Therapieregime (OP =Operation, Chemo=Chemotherapie, Radio=Radiotherapie)**



### 3.1.5 Risikofaktoren Alkohol- und Tabakkonsum

37,7% der Patienten waren Raucher und 32,8% alkoholabhängig. 55,9% der Patienten wiesen weder Alkohol- noch Tabakkonsum auf (Abbildung 4). Alkohol wurde insgesamt in 6,3% der Fälle regelmäßig und alleinig getrunken und 11,3% der Patienten rauchten ausschließlich Nikotin. Eine Verbindung Kokonsum der beiden Genussmittel konnte in 26,5% der Fälle festgestellt werden. Geschlechterspezifisch wurde bei Frauen bei 80,1% der Erkrankten kein Zusammenhang zu Risikofaktoren gefunden, bei Männern lag dieser Anteil nur bei 49,9%. Der Konsum von Alkohol und Nikotin liegt unter dem weiblichen Geschlecht bei 8,5% und unter dem männlichen bei 30,9%. Frauen waren somit deutlich weniger der oben genannten Risikofaktoren ausgesetzt.

Abbildung 4: Risikofaktoren als relativer Anteil (%) des Gesamtkollektivs



### 3.1.6 Laborwerte Hämoglobin und Hämatokrit

Ausgehend von Punkt „Laborwerte“ 2.3.3 wurden die Blutwerte nach geschlechter-spezifischen Referenzbereichen bestimmt und als kollektive Werte in Tabelle 10 zusammengefasst. Bezüglich des Hämoglobingehalts lagen 61,1% der Patienten im Normbereich und 36,3% litten an einer Anämie. 50,4% der Erkrankten zeigten einen regelhaften und 43,0% einen zu niedrigen Hämatokrit-Wert auf. Bei 20 Patienten lagen keine Laborwerte vor.

Tabelle 10: Hämoglobin- und Hämatokriteinteilung

| Kriterium | Hämoglobin          |                     | Hämatokrit          |                     |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|           | absolute Häufigkeit | relative Häufigkeit | absolute Häufigkeit | relative Häufigkeit |

|                 |     |       |     |       |
|-----------------|-----|-------|-----|-------|
| zu hoher Gehalt | 11  | 0,9%  | 59  | 5,0%  |
| gesund          | 725 | 61,1% | 598 | 50,4% |
| anämisch        | 431 | 36,3% | 510 | 43,0% |
| fehlend         | 20  | 1,7%  | 20  | 1,7%  |

## 3.2 Komorbidität

### 3.2.1 Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen

Am häufigsten, abgesehen von der eigentlichen Tumorerkrankung, hatten 167 Patienten (14,1%) einen Diabetes mellitus unter medikamentöser Therapie und 120 Patienten (10,1%) eine chronische Lungenerkrankung (COPD) (Tabelle 11). 8,3% der Erkrankten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Krankenvorgeschichte eine Hirnblutung oder Ischämie erlitten und bei 7,8% wurde im Vorfeld eine Herzinsuffizienz diagnostiziert. Weitere 8,4% der Patienten waren dialysepflichtig. Bei insgesamt 8,1% der Untersuchten wurde ein Leberschaden dokumentiert. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) konnte bei 76 Patienten (7,8%) recherchiert werden. 5,3% der Erkrankten erlitten anamnestisch bis zum Diagnose-datum einen akuten Myokardinfarkt.

**Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen des Charlson Komorbiditäts-Index**  
(TIA=transitorische ischämische Attacke, AIDS=Acquired Immune Deficiency Syndrome)

| Erkrankung  | absolute Häufigkeit | relative Häufigkeit |
|---|---------------------|---------------------|
| solider Tumor ohne Metastasen innerhalb der letzten 5 Jahre | 1125                | 94,8%               |
| Diabetes mellitus und medikamentöse Therapie                | 167                 | 14,1%               |
| pulmonal bedingte Dyspnoe/<br>anfallsweise Dyspnoe (Asthma) | 120                 | 10,1%               |

|   |     |      |
|---|-----|------|
| dialysepflichtig oder Kreatinin >3mg/dl   | 100 | 8,4% |
| TIA/ Apoplex  | 99  | 8,3% |
| nächtliche oder durch Anstrengung induzierte kardiale Dyspnoe   | 92  | 7,8% |
| Leberzirrhose ohne portale Hypertonie   | 78  | 6,6% |
| Claudicatio intermittens/<br>nach peripherer Bypass-Operation/<br>akuter arterieller Verschluss/ Gangrän/<br>Aortenaneurysma >6cm | 76  | 6,4% |
| elektrokardiographisch und/ oder enzymatisch<br>nachgewiesener Herzinfarkt  | 63  | 5,3% |
| solider Tumor metastasierend  | 62  | 5,2% |
| chronisches kognitives Defizit (Demenz)   | 47  | 4,0% |
| Hemiplegie  | 35  | 2,9% |
| bereits wegen Ulcera behandelt  | 31  | 2,6% |
| Diabetes mellitus und medikamentöse Therapie bereits<br>hyperosmolares Koma/ Ketazidose   | 26  | 2,2% |
| Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne<br>stattgefundene Blutung/<br>Varizenblutung in Anamnese                               | 18  | 1,5% |
| Hodgkin/ Non-Hodgkin-Lymphom/<br>multiples Myelom   | 17  | 1,4% |
| Polymyalgie rheumatica/<br>Lupus erythematodes/ schwere rheumatische Arthritis/<br>Polymyositis                                   | 8   | 0,7% |
| akute und chronische Leukosen   | 1   | 0,1% |
| AIDS  | 1   | 0,1% |



### 3.2.2 Komorbiditäts-Indizes

Der CCI (Tabelle 13, Abbildung 10 (Anhang)) erstreckte sich über die Werte CCI=2-12 und hatte somit eine Spannweite von 10. Der Mittelwert des CCI betrug  $CCI=3\pm1$  (Median CCI=2). Da sämtliche betrachteten Patienten zumindest eine Tumorerkrankung ohne Fernmetastasen (2 Punkte) aufwiesen, konnte bei der Hälfte der Patienten als geringster Wert der Score „CCI=2“ errechnet werden. Diese fielen in die Kategorie „CCI=1-2=milde Komorbidität“. Der Bereich „CCI=3-4=moderate Komorbidität“ traf auf 365 (30,7%) Erkrankte zu. Durch den Werte „CCI $\geq$ 5=schwere Komorbidität“ wurden 225 (19%) Patienten kategorisiert.

Um die Begleiterkrankungen ausgenommen des Kopf-Hals-Tumors isoliert darstellen zu können, wurde der CCI-T errechnet (Abbildung 11). Mit einem Mittelwert von  $CCI-T=1\pm1$ , einem Median von CCI-T=0 und einer Spannweite von 9 konstatierte er 631 Patienten (53,2%) die Komorbidität von „CCI-T=0“. 556 (46,8%) Patienten mit Tumorleiden litten unabhängig davon an anderen Erkrankungen.

Die Ergebnisse für ACCI wurden in Abbildung 12 und Tabelle 12 dargestellt. Er umfasste eine Spannweite von 12 und einen Mittelwert von  $ACCI=4,87\pm2,25$  Punkten. Circa die Hälfte der Patienten (622; 52,5%) wurde mit den Werten „ACCI=2-4“ klassifiziert, 565 (47,5%) Erkrankte wurden in höhere Scores eingeordnet. Im ACCI-T (Abbildung 13) wurde lediglich das Alter und die Begleiterkrankung untersucht. Er erstreckte sich ebenfalls über eine Spannweite von 12 Punkten und hatte den Mittelwert von  $ACCI-T=2,66\pm2,09$ . 659 Patienten (55,5%) erreichen dabei Werte von „ACCI-T=0-2“.

**Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) und des Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (CCI-T)**

|       |    | absolute<br>Häufigkeit | relative<br>Häufigkeit |
|-------|----|------------------------|------------------------|
| CCI   | 2  | 597                    | 50,3%                  |
|       | 3  | 245                    | 20,6%                  |
|       | 4  | 120                    | 10,1%                  |
|       | 5  | 82                     | 6,9%                   |
|       | 6  | 71                     | 6,0%                   |
|       | 7  | 39                     | 3,3%                   |
|       | 8  | 14                     | 1,2%                   |
|       | 9  | 8                      | 0,7%                   |
|       | 10 | 5                      | 0,4%                   |
|       | 11 | 4                      | 0,3%                   |
|       | 12 | 2                      | 0,2%                   |
| CCI-T | 0  | 631                    | 53,2%                  |
|       | 1  | 258                    | 21,7%                  |
|       | 2  | 124                    | 10,4%                  |
|       | 3  | 86                     | 7,2%                   |
|       | 4  | 39                     | 3,3%                   |
|       | 5  | 29                     | 2,4%                   |
|       | 6  | 12                     | 1,0%                   |
|       | 7  | 4                      | 0,3%                   |
|       | 8  | 3                      | 0,3%                   |
|       | 9  | 1                      | 0,1%                   |

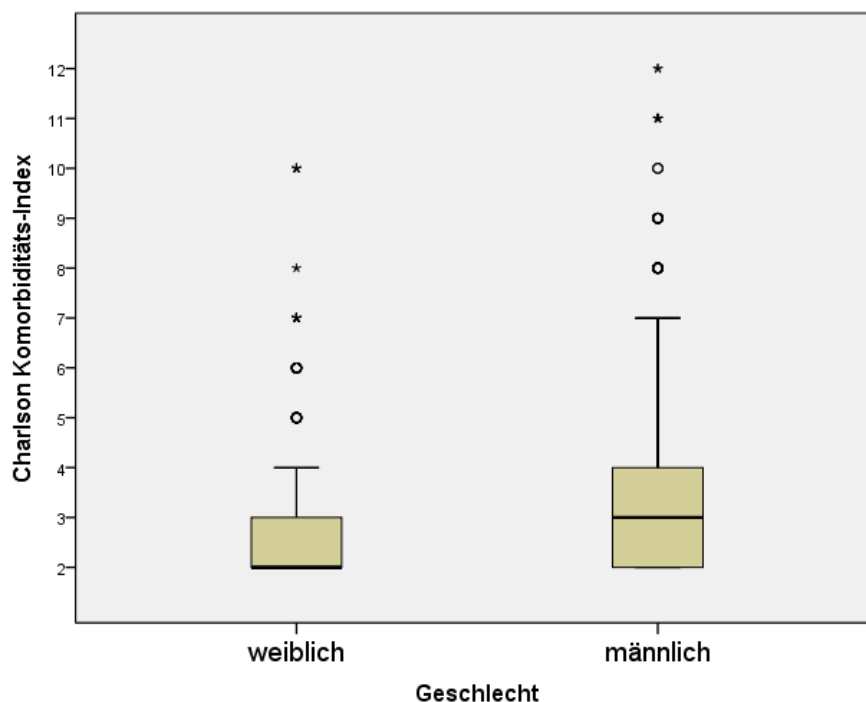
**Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des altersabhängigen Charlson Komorbiditäts-Index (ACCI) und des altersabhängigen Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (ACCI-T)**

|        |      | absolute<br>Häufigkeit | relative<br>Häufigkeit |
|--------|------|------------------------|------------------------|
| ACCI   | 2    | 122                    | 10,3%                  |
|        | 3    | 263                    | 22,2%                  |
|        | 4    | 237                    | 20,0%                  |
|        | 5    | 180                    | 15,2%                  |
|        | 6    | 136                    | 11,5%                  |
|        | 7    | 94                     | 7,9%                   |
|        | 8    | 68                     | 5,7%                   |
|        | 9    | 37                     | 3,1%                   |
|        | 10   | 22                     | 1,9%                   |
|        | 11 + | 28                     | 2,3%                   |
|        | 10 + | 6                      | 0,6%                   |
| ACCI-T | 0    | 134                    | 11,3%                  |
|        | 1    | 278                    | 23,4%                  |
|        | 2    | 247                    | 20,8%                  |
|        | 3    | 188                    | 15,8%                  |
|        | 4    | 128                    | 10,8%                  |
|        | 5    | 87                     | 7,3%                   |
|        | 6    | 58                     | 4,9%                   |
|        | 7    | 30                     | 2,5%                   |
|        | 8    | 22                     | 1,9%                   |
|        | 9    | 9                      | 0,8%                   |
|        | 10 + | 6                      | 0,6%                   |

### 3.2.3 Geschlechterspezifische Verteilung der Komorbidität

In Abbildung 5 wurde der CCI geschlechterspezifisch analysiert. Der Anteil der Komorbidität bei Frauen reichte von CCI=2 bis CCI=3 (25% Quartil bis 75% Quartil). Der Median lag bei CCI=2 und der Mittelwert bei  $CCI=2,96 \pm 1,59$ . Männer wiesen im Vergleich höhere Komorbiditäts-Werte auf ( $p < 0,0001$ ). Die Komorbidität der Männer erstreckte sich von CCI=2 (25% Quartil) bis CCI=4 (75% Quartil), der Mittelwert lag bei  $CCI=3,28 \pm 1,76$  (Median CCI=3). Der obere Whisker reichte bis CCI=7.

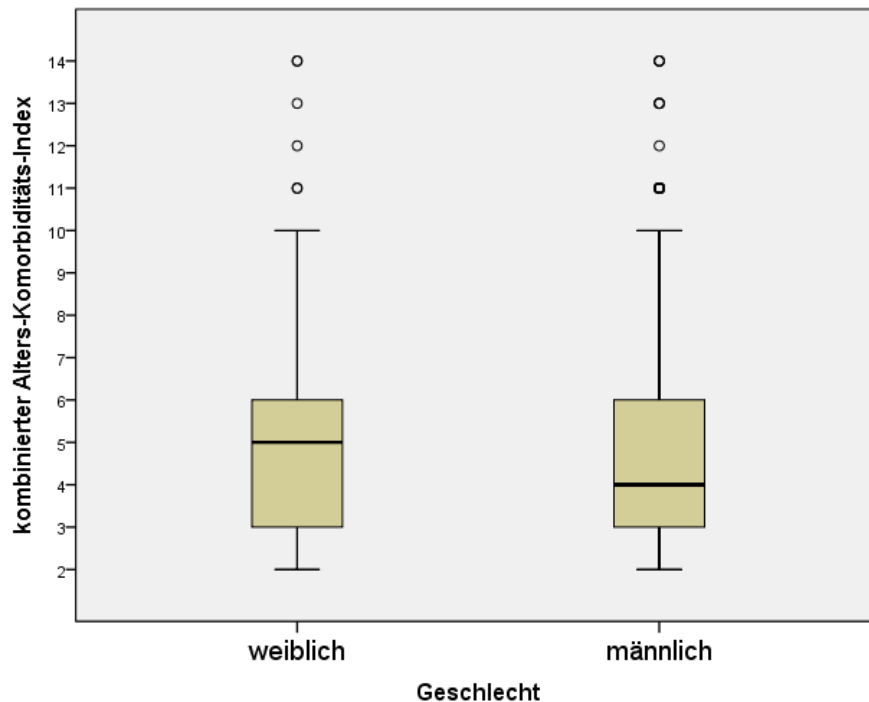
**Abbildung 5: Geschlechterspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index**



Der kombinierte Alters-Komorbiditäts-Index ACCI reflektierte, dass der Tumor bei Frauen signifikant im späteren Lebensalter als bei Männern diagnostiziert wurde ( $p < 0,0001$ ). Wie in Abbildung 6 zu sehen, wies der ACCI-Index keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede auf ( $p = 0,769$ ). Sowohl bei Männern als auch bei Frauen beliefen sich die mittleren 50% des ACCI-Index auf die Werte ACCI=3-6. Bei beiden Geschlechtern erreichte das Maximum ACCI=10. Der Median der Frauen

lag bei ACCI=5 und bei Männern bei ACCI=4. Der Mittelwert erreichte bei Frauen mit  $ACCI=4,94\pm 2,31$  leicht höhere Werte als bei Männern ( $ACCI=4,86\pm 2,24$ ).

**Abbildung 6: Geschlechterspezifische Darstellung des kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index**



Der Index CCI-T ist in Abbildung 14 (Anhang) abgebildet. Der Median der Komorbidität lag bei beiden Geschlechtern bei CCI-T=0. Die mittleren 50% der Komorbidität der Frauen lagen bei CCI-T=0-1 und der Männer bei CCI-T=0-2. Der Maximalwert erreichte beim weiblichen Geschlecht CCI-T=2 und beim männlichen CCI-T=5. Bei der Index-Berechnung CCI-T erreichten Männer im Vergleich zu Frauen ebenfalls höhere Komorbiditäts-Werte ( $p<0,0001$ ).

Abbildung 15 zeigt den dargestellten ACCI-T. Bei Frauen und Männern lagen die mittleren 50% bei ACCI-T=1-4 und der Median bei ACCI-T=2. Das Maximum reichte bis ACCI-T=8. Somit ergab sich kein geschlechterspezifischer Unterschied ( $p=0,931$ ).

### 3.2.4 Altersspezifische Verteilung der Komorbidität

In Abbildung 7 ist die altersspezifische Verteilung des CCI dargestellt. Es war ein stetiges Anteigen der Komorbidität mit höherem Alter ersichtlich. Der Anteil der Komorbidität bei Patienten, die jünger als 50 Jahre waren, reichte von CCI=2 bis CCI=3 (25% Quartil bis 75% Quartil). Der Mittelwert lag bei  $CCI=2,76 \pm 1,47$  (Median CCI=2). Das Maximum lag bei CCI=4. Im Alter bis 59,9 Jahre wurden, abgesehen vom Mittelwert- $CCI=2,9 \pm 1,45$  die gleichen Ergebnisse erzielt. Mit der nächsten Lebensdekade stieg die Komorbidität deutlich an. Sie reichte von CCI=2 bis CCI=4 (25% Quartil bis 75% Quartil). Das Maximum erreichte CCI=7. Der Mittelwert lag bei  $CCI=3,36 \pm 1,88$  (Median CCI=3). Bei Patienten von 70 bis 79,9 Jahren stieg die Komorbidität von CCI=2 auf CCI=5 (25% Quartil bis 75% Quartil) bis zum Maximum CCI=9 an. Der Mittelwert lag bei  $CCI=3,69 \pm 1,86$  (Median CCI=3). Die betagtesten Patienten (80+ Jahre) erreichten Werte von CCI=3 bis CCI=5 (25% Quartil bis 75% Quartil). Das Maximum lag bei CCI=8 und die niedrigste Komorbidität bei CCI=2. Der Mittelwert erreichte den Wert  $CCI=4,12 \pm 1,94$  der Median lag bei CCI=4.

Abbildung 7: Altersspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index

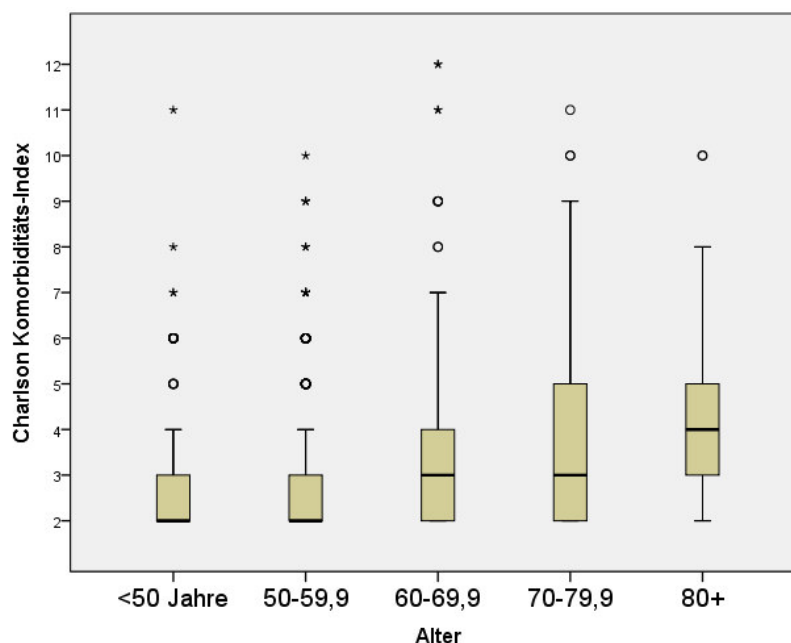


Abbildung 16 (Anhang) zeigt den CCI-T. Er ergab ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Altersverteilung wie der CCI. Eine stärkere Abweichung war in der jüngeren Patientenkohorte zu finden. Die Komorbidität der Erkrankten unter 50 Jahren lag im Mittel bei CCI-T=0,46. Der Median betrug CCI-T=0. Patienten im Alter von 50–59,9 Jahren zeigten nur gering gesteigerte Komorbiditäts-Werte. Der Mittelwert lag bei CCI-T=0,68±1,15 (Median CCI=0) und das 25% bis 75% Quartil erstreckte sich von CCI-T=0 bis CCI-T=1. Die Komorbidität der älteren Erkrankten über 80 Jahre ohne Tumor steigerte sich bis zum Mittelwert von CCI-T=1,98±1,75 (Median CCI-T=2).

### 3.3 Korrelationen

#### 3.3.1 Korrelation zwischen Komorbidität und Patientencharakteristika

In Tabelle 14 und Tabelle 27 (Anhang) wurde der Zusammenhang der Komorbiditäts-Indizes zu den Patientenparametern betrachtet.

Das männliche Geschlecht stand im signifikanten Zusammenhang ( $p<0,0001$ ) mit größeren Werten der Indizes CCI und CCI-T. Fortgeschrittenes Alter korrelierte mit höherer Komorbidität bei allen vier Indices (alle  $p<0,0001$ ).

Raucher litten öfter in allen vier Berechnungsvarianten an Begleiterkrankungen ( $p<0,0001$ ). Höhere Komorbidität in den Indizes CCI und CCI-T war mit Patienten, die unter einer Alkoholsucht litten, assoziiert. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den altersabhängigen Indizes ACCI, ACCI-T und dem Risikofaktor Alkohol festgestellt ( $p=0,437$  und  $p=0,504$ ).

Die beiden Blutwerte zeigten eine signifikante Abhängigkeit zu höheren Werten bei allen vier Indizes (CCI und CCI-T  $p<0,0001$ ; ACCI  $p=0,001$  und  $p<0,0001$ ; ACCI-T  $p=0,002$  und  $p<0,0001$ ). Demnach stand Blutarmut in direkter Beziehung zu dem Vorliegen von Begleiterkrankungen.

**Tabelle 14: Korrelation zwischen Komorbidität und Patientencharakteristika unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz)**

|               |                        | <b>Geschlecht</b>  | <b>Alter</b>       | <b>Alkohol</b>     | <b>Nikotin</b>     | <b>Hämatokrit</b>  | <b>Hämoglobin</b>  |
|---------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 17,232             | 20,267             | 20,213             | 9,489              | 23,011             | 40,972             |
| <b>CCI</b>    | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>P&lt;0,0001</b> | <b>p=0,002</b>     | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 20,325             | 13,711             | 18,977             | 12,181             | 22,529             | 41,985             |
| <b>CCI-T</b>  | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>P&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 0,086              | 264,951            | 0,604              | 4,877              | 11,671             | 23,676             |
| <b>ACCI</b>   | Sig.                   | p=0,769            | <b>p&lt;0,0001</b> | p=0,437            | <b>P=0,027</b>     | <b>p=0,001</b>     | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 0,007              | 302,619            | 0,447              | 5,089              | 9,303              | 21,622             |
| <b>ACCI-T</b> | Sig.                   | p=0,934            | <b>p&lt;0,0001</b> | p=0,504            | <b>p=0,024</b>     | <b>p=0,002</b>     | <b>p&lt;0,0001</b> |

### 3.3.2 Korrelation zwischen Komorbidität und Tumorparametern

In Tabelle 15 und Tabelle 28 wurden die Zusammenhänge zwischen den Tumorparametern sowie dem Komorbiditäts-Indizes dargestellt.

Die UICC-Tumorstadien wurden dichotom in Stadium I/II (frühes Stadium) und III/IV (spätes Stadium) unterteilt. Abgesehen vom ACCI-Index (p=0,752), stand ein höheres UICC-Stadium im signifikanten Zusammenhang mit gesteigerten Werten der Indizes CCI-, CCI-T und ACCI-T (p<0,0001).

Die Größe des Primärtumors wurde in die Gruppen Carcinoma in situ/T1/T2 und T3/T4 untergliedert. Größere Tumoren korrelierten mit erhöhten Werten des CCI und CCI-T (p<0,0001) sowie ACCI (p=0,009). Der Index ACC-T hatte auf die Größe des Primärtumors keinen signifikanten Einfluss.

Die Lymphknotenmetastasen wurden in N0/N1 und N2/N3 aufgeschlüsselt. Das Vorhandensein mehrerer maligner Lymphknoten (Gruppierung N2/N3) stand im signifikanten Zusammenhang zu erhöhten Werten des CCI und CCI-T (p<0,0001), jedoch nicht mit ACCI oder ACCI-T. Patienten mit Fernmetastasen (M+) hatten eine höhere Komorbidität bei drei der vier Indizes (CCI, CCI-T und ACCI (p<0,0001)).

**Tabelle 15: Korrelation zwischen Komorbidität und Tumorparametern unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz)**

|               |                         | <b>UICC -<br/>Stadien</b> | <b>Tumorbefall<br/>(T)</b> | <b>Lymphknoten<br/>befall (N)</b> | <b>Metastase(n)<br/>(M)</b> |
|---------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> - Wert | 149,463                   | 139,938                    | 264,468                           | 20,645                      |
| <b>CCI</b>    | Sig.                    | <b>p&lt;0,0001</b>        | <b>p&lt;0,0001</b>         | <b>p&lt;0,0001</b>                | <b>p&lt;0,0001</b>          |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> - Wert | 162,964                   | 111,223                    | 281,145                           | 22,183                      |
| <b>CCI-T</b>  | Sig.                    | <b>p&lt;0,0001</b>        | <b>p&lt;0,0001</b>         | <b>p&lt;0,0001</b>                | <b>p&lt;0,0001</b>          |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> - Wert | 0,100                     | 6,907                      | 0,092                             | 50,474                      |
| <b>ACCI</b>   | Sig.                    | p=0,752                   | <b>p=0,009</b>             | p=0,761                           | <b>p&lt;0,0001</b>          |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> - Wert | 6,383                     | 3,167                      | 1,272                             | 0,205                       |
| <b>ACCI-T</b> | Sig.                    | <b>p=,012</b>             | p=0,075                    | p=0,259                           | p=0,650                     |

### 3.3.3 Korrelation zwischen Komorbidität und dem Therapieregime

Das Therapieregime stand, wie in Tabelle 16 ersichtlich, im Zusammenhang mit den errechneten Komorbiditäts-Indizes. Die detaillierte Häufigkeitsverteilung ist in Tabelle 29 dargestellt.

Die Verabreichung des monoklonalen Antikörpers Cetuximab zeigte Signifikanzen zu höheren Werten der Indizes CCI ( $p<0,0001$ ) und CCI-T ( $p<0,0001$ ). Patienten ohne Cetuximab wiesen Korrelationen zu größeren Werten des ACCI-T ( $p=0,016$ ) auf. Der ACCI-Index stand nicht im Zusammenhang mit dem Medikament ( $p=0,262$ ).

Die Behandlung mittels Radiotherapie zeigte Signifikanzen mit höheren Werten des CCI und CCI-T ( $p<0,0001$ ). Gesteigerte Werte der Indizes ACCI und ACCI-T korrelierten mit Patienten, die keine Radiotherapie erhielten ( $p<0,0001$ ).

Patienten ohne Operation der Tumorerkrankung standen im signifikanten Zusammenhang mit höheren Werten bei jedem der vier Indizes ( $p<0,0001$ ).

Erkrankte, die Chemotherapeutika erhielten, zeigten eine signifikante Korrelation zu erhöhter Komorbidität auf (CCI und CCI-T ( $p<0,0001$ )). Patienten ohne Chemotherapie korrelierten mit höheren Werten der Indizes ACCI und ACCI-T ( $p<0,0001$ ). Folglich wiesen Patienten mit Radio-, Chemo- und Antikörper-Therapie signifikante



Zusammenhänge mit erhöhten Komorbiditäts-Werten zum Diagnosezeitpunkt auf. Ältere Erkrankte mit gesteigerter Komorbidität durchliefen häufiger keine derartige Therapie. Die Entscheidung zur Operation wurde bei Patienten mit vielen Begleiterkrankungen, unabhängig vom Alter signifikant seltener getroffen.

**Tabelle 16: Korrelation zwischen Komorbidität und dem Therapieregime unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz)**

|               |                        | Biological         | Radiotherapie      | Operation          | Chemotherapie      |
|---------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 30,427             | 47,834             | 34,519             | 57,520             |
| <b>CCI</b>    | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 30,558             | 43,104             | 32,238             | 57,973             |
| <b>CCI-T</b>  | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 1,257              | 14,758             | 25,756             | 20,996             |
| <b>ACCI</b>   | Sig.                   | p=0,262            | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 5,752              | 17,491             | 15,802             | 35,488             |
| <b>ACCI-T</b> | Sig.                   | <b>p=0,016</b>     | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |

### 3.3.4 Korrelation zwischen den Komorbiditäts-Indizes

Tabelle 17 gibt die hohe positive Korrelation zwischen den errechneten Indizes wieder.

**Tabelle 17: Korrelation zwischen den Komorbiditäts-Indizes CCI, CCI-T, ACCI und ACCI-T unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz)**

|               |                        | Median<br>CCI      | Median<br>CCI-T    | Median<br>ACCI     | Median<br>ACCI-T   |
|---------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert |                    | 1101,466           | 229,020            | 193,566            |
| <b>CCI</b>    | Sig.                   |                    | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 1101,466           |                    | 240,257            | 202,622            |
| <b>CCI-T</b>  | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> |                    | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 229,020            | 240,257            |                    | 1060,178           |
| <b>ACCI</b>   | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |                    | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>Median</b> | Chi <sup>2</sup> -Wert | 193,566            | 202,622            | 1060,178           |                    |
| <b>ACCI-T</b> | Sig.                   | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |                    |

### 3.4 Überlebensanalysen

#### 3.4.1 Gesamtüberleben und Log-Rank Test

Der Durchschnittswert der Überlebenszeit nach Diagnosestellung lag im Gesamtkollektiv bei  $27,7 \pm 23,2$  Monaten und unter den Überlebenden bei  $31,4 \pm 21,9$  Monaten. Insgesamt verstarben 275 der 1187 Patienten (23,2%) in der Beobachtungszeit.

##### 3.4.1.1 Einfluss der Komorbidität auf das Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben der Patienten wurde, wie in Tabelle 18 aufgezeigt, durch die 19 betrachteten Begleiterkrankungen sowie durch das Alter signifikant beeinflusst ( $p < 0,0001$ ). Das 5-JÜ betrug bei kleinen Komorbiditäts-Werten 85% und bei höheren Werten 60%. Nahezu dieselben Ergebnisse erzielte der Index CCI-T (5-JÜ für CCI-T>Median=60%; CCI-T<Median=84%).

Das Alter in Form der Indizes ACCI und ACCI-T hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p < 0,0001$ ). Bei niedrigen Werten des ACCI-Index verringerte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von 1-JÜ=87% nach fünf Jahren auf 79%. Bei höheren Werten sank sie von 1-JÜ=71% auf 5-JÜ=57%.

Gesteigerte Komorbidität verringerte somit die Überlebenswahrscheinlichkeit um ca. 15% nach fünf Jahren. Wurde das Alter mit in die Betrachtung einbezogen, sank die Überlebenschance in dem Zeitraum um circa 20%.

**Tabelle 18: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf Komorbidität (JÜ= Jahresüberleben)**

| Parameter |              | 1-JÜ in % | 2-JÜ in % | 5-JÜ in % | log Rank p         |
|-----------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
| CCI       | < Median (2) | 91        | 89        | 85        | <b>p&lt;0,0001</b> |
|           | > Median (2) | 73        | 66        | 60        |                    |
| CCI-T     | < Median (0) | 95        | 89        | 84        | <b>p&lt;0,0001</b> |
|           | > Median (0) | 73        | 66        | 60        |                    |
| ACCI      | < Median (2) | 87        | 83        | 79        | <b>p&lt;0,0001</b> |
|           | > Median (2) | 71        | 65        | 57        |                    |
| ACCI-T    | < Median (4) | 85        | 80        | 76        | <b>p&lt;0,0001</b> |

|              |    |    |    |
|--------------|----|----|----|
| > Median (4) | 72 | 66 | 58 |
|--------------|----|----|----|

### 3.4.1.2 Einfluss anderer Patientenparameter auf das Gesamtüberleben

Die Auswirkungen anderer Patientencharakteristika, wie Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und Anämie auf das Gesamtüberleben sind in Tabelle 19 dargestellt.

Höheres Alter senkte die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,004$ ). Patienten unter 60,3 Jahren hatten eine 1-JÜ=82%. Nach fünf Jahren lag der Wert bei 70%. Ältere Menschen über 60,3 Jahre hatten nach einem Jahr eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 74% und nach fünf Jahren von 63%.

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,06$ ).

Rauchen senkte die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr um 11% und nach 5 Jahren signifikant um 13% ( $p<0,0001$ ).

Alkoholmissbrauch reduzierte diese ebenfalls ( $p<0,0001$ ). Nach einem Jahr verringerte sich das Überleben von Alkoholikern (1-JÜ=69%) im Vergleich zu Nicht-Alkoholikern (1-JÜ=82%) um 13%.

Blutarmut (Anämie) beeinflusste das Gesamtüberleben signifikant negativ ( $p<0,0001$ ). Eine Anämie des Hämatokrit-Wertes reduzierte das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um 10%. Das 5-JÜ lag bei 61% im Vergleich zu nicht anämischen Patienten (5-JÜ=71%). Eine Hämoglobin-Anämie beeinträchtigte das Gesamtüberleben nach fünf Jahren um 15% (5-JÜ=57%).

**Tabelle 19: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf Patientenparameter (JÜ=Jahresüberleben, HK=Hämatokrit, Hb=Hämoglobin, w=weiblich, m=männlich)**

| Kategorie  |              | 1-JÜ | 2-JÜ | 5-JÜ | log Rank p         |
|------------|--------------|------|------|------|--------------------|
| Alter      | < 60,3 Jahre | 82   | 76   | 70   | <b>p=0,004</b>     |
|            | > 60,3 Jahre | 74   | 69   | 63   |                    |
| Geschlecht | m            | 77   | 72   | 65   | p=0,06             |
|            | w            | 83   | 78   | 72   |                    |
| Nikotin    | nein         | 81   | 76   | 72   | <b>p&lt;0,0001</b> |

|                  |      |    |    |    |                    |
|------------------|------|----|----|----|--------------------|
|                  | ja   | 72 | 67 | 59 |                    |
| <b>Alkohol</b>   | nein | 82 | 77 | 71 | <b>p&lt;0,0001</b> |
|                  | ja   | 69 | 62 | 58 |                    |
| <b>Anämie Hk</b> | nein | 82 | 77 | 71 | <b>p&lt;0,0001</b> |
|                  | ja   | 71 | 65 | 61 |                    |
| <b>Anämie Hb</b> | nein | 83 | 78 | 72 | <b>p&lt;0,0001</b> |
|                  | ja   | 69 | 63 | 57 |                    |

### 3.4.1.3 Einfluss von Tumorparametern und Therapieregime auf das Gesamtüberleben

Tabelle 20 zeigt den Einfluss verschiedener Tumorparameter und Therapieregime auf das Gesamtüberleben.

Die UICC-Tumorklassifikation wurde in die frühe (I/II) und fortgeschrittene Stadien (III/IV) gegliedert. Die späteren Stadien III/IV zeigten einen signifikant negativen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p<0,0001$ ). Nach einem Jahr unterschied sich diese um 15% und nach 5 Jahren um 20% (5-JÜ Stadium I/II=73%; 5-JÜ Stadium III/IV=53%).

Schlechte Differenzierungsgrade (G3/G4) führten zu einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p=0,01$ ). Patienten, welche einen histologischen Differenzierungsgrad von G1/G2 aufwiesen, zeigten eine 1-JÜ von 80% und eine 5-JÜ von 67%. Erkrankte mit einem Grading von G3/G4 erreichten Wahrscheinlichkeits-Werte, welche nach einem Jahr um 9% und nach fünf Jahren um 3% reduziert waren.

Das Plattenepithelkarzinom war im Vergleich zu sonstigen Tumoren nicht mit geringeren Überlebenszeiten verbunden ( $p=0,221$ ).

Einen Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben stellte die Lokalisation des Tumors dar ( $p=0,004$ ). Larynxtumore hatten eine bessere Prognose als Tumoren an anderen Stellen (5-JÜ Larynx=71%; 5-JÜ andere=66%).

In Hinblick auf verschiedene Therapieregime konnten Einflüsse auf das Gesamtüberleben eruiert werden. Tumor-operierte Patienten, hatten eine signifikant bessere

Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p < 0,0001$ ). Diese summierte sich nach fünf Jahren auf 30% (5-JÜ mit OP=72%; 5-JÜ ohne OP=42%). Erkrankte ohne Operation, hatten bereits nach einem Jahr eine um 25% reduzierte Chance zu überleben. Bei Radiotherapie verringerte sich das Überleben nach fünf Jahren leicht um 8% ( $p=0,203$ ). Mit Chemotherapie sank die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren signifikant um 8% ( $p=0,009$ ) (5-JÜ=60%). Dieselben Ergebnisse erzielte auch die Therapie mit Cetuximab ( $p < 0,0001$ ). Hier unterschied sich die 1-JÜ simultan zur Chemotherapie um 7% (74% ja / 81% nein).

**Tabelle 20: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf Tumorparameter und Therapieregime (JÜ=Jahresüberleben, Ple Ca=Plattenepithelkarzinom)**

| Parameter     |          | 1 - JÜ | 2 - JÜ | 5 - JÜ | log Rank p         |
|---------------|----------|--------|--------|--------|--------------------|
| UICC          | I/II     | 83     | 79     | 73     | <b>p&lt;0,0001</b> |
|               | III/IV   | 68     | 60     | 53     |                    |
| Grading       | G1/G2    | 80     | 75     | 67     | <b>p=0,01</b>      |
|               | G3/G4    | 71     | 65     | 64     |                    |
| Histologie    | Ple Ca   | 77     | 72     | 66     | p=0,221            |
|               | sonstige | 83     | 77     | 73     |                    |
| Lokalisation  | Larynx   | 86     | 83     | 71     | <b>p=0,004</b>     |
|               | sonstige | 76     | 70     | 66     |                    |
| Operation     | nein     | 58     | 52     | 42     | <b>p&lt;0,0001</b> |
|               | ja       | 83     | 77     | 72     |                    |
| Radiotherapie | nein     | 81     | 77     | 73     | p=0,203            |
|               | ja       | 77     | 71     | 65     |                    |
| Chemotherapie | nein     | 81     | 77     | 72     | <b>p=0,009</b>     |
|               | ja       | 74     | 68     | 60     |                    |
| Cetuximab     | nein     | 81     | 77     | 72     | <b>p&lt;0,0001</b> |
|               | ja       | 74     | 68     | 60     |                    |

### 3.4.2 Einfluss der Komorbidität auf das Gesamtüberleben

#### 3.4.2.1 Einfluss der Erkrankungen des CCI

Tabelle 21 veranschaulicht, dass ein Großteil der Begleiterkrankungen des CCI für sich alleinstehend einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Erkrankungen beeinträchtigten ein Myokardinfarkt ( $p=0,001$ ) und eine pAVK ( $p=0,009$ ) das Gesamtüberleben der Patienten signifikant. Auch ein Apoplex sowie eine COPD wirkten sich negativ auf das Überleben aus ( $p<0,0001$ ). Als weiterer limitierender Faktor stellte sich eine Leberzirrhose ohne portale Hypertonie dar ( $p=0,033$ ). Dialysepflichtige Patienten mit einem Kreatinin-Wert  $<3\text{mg/dl}$  erreichten signifikant niedrigere Gesamtüberlebensraten ( $0,009$ ). Des Weiteren wirkten sich eine Hemiplegie ( $0,002$ ) und das chronisch kognitive Defizit einer Demenz ( $p<0,0001$ ) signifikant negativ auf das Überleben aus.

Peptische Ulzera, Diabetes mellitus ohne Endorganschaden und Herzinsuffizienz hatten keine signifikant negativen Auswirkungen auf das Überleben ( $p=0,139$ ;  $p=0,094$ ;  $p=0,190$ ).

**Tabelle 21: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf die Erkrankungen des Charlson Komorbiditäts-Index (JÜ=Jahresüberleben, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, k.A.=keine Angabe, TIA=transitorische ischämische Attacke, COPD=chronic obstructive pulmonary disease)**

| Erkrankung       |      | 1 - JÜ | 2 - JÜ | 5 - JÜ | log Rank p         |
|------------------|------|--------|--------|--------|--------------------|
| Herzinfarkt      | nein | 79     | 74     | 67     | <b>p=0,001</b>     |
|                  | ja   | 61     | 54     | 54     |                    |
| Herzinsuffizienz | nein | 78     | 73     | 67     | p=0,190            |
|                  | ja   | 74     | 65     | 58     |                    |
| pAVK             | nein | 78     | 73     | 68     | <b>p=0,009</b>     |
|                  | ja   | 72     | 65     | 39     |                    |
| TIA/Apoplex      | nein | 79     | 74     | 69     | <b>p&lt;0,0001</b> |
|                  | ja   | 68     | 58     | 44     |                    |
| COPD             | nein | 80     | 75     | 70     | <b>p&lt;0,0001</b> |
|                  | ja   | 64     | 55     | 44     |                    |

|                              |      |    |    |      |                    |
|------------------------------|------|----|----|------|--------------------|
| <b>Leberzirrhose</b>         | nein | 79 | 73 | 67   | <b>p=0,033</b>     |
|                              | ja   | 68 | 66 | 61   |                    |
| <b>Peptische<br/>Ulzera</b>  | nein | 78 | 73 | 67   | p=0,139            |
|                              | ja   | 67 | 61 | k.A. |                    |
| <b>dialysepflichtig</b>      | nein | 79 | 74 | 68   | <b>p=0,009</b>     |
|                              | ja   | 70 | 61 | 54   |                    |
| <b>Diabetes<br/>mellitus</b> | nein | 79 | 74 | 67   | p=0,094            |
|                              | ja   | 74 | 63 | 63   |                    |
| <b>Hemiplegie</b>            | nein | 78 | 73 | 68   | <b>p=0,002</b>     |
|                              | ja   | 63 | 48 | k.A. |                    |
| <b>Demenz</b>                | nein | 79 | 74 | 68   | <b>p&lt;0,0001</b> |
|                              | ja   | 48 | 39 | 28   |                    |

### 3.4.2.2 Einfluss des Charlson-Komorbiditäts Index (CCI)

Tabelle 22 zeigt den Zusammenhang des CCI zum Überleben. In Abbildung 17 bis Abbildung 20 werden die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des CCI, CCI-T, ACCI und ACCI-T dargestellt.

Einzelne Punkte, z.B. ACCI=2-3 und ACCI=4-5 und die höheren Werte der Indizes ( $\text{CCI} \geq 6$ ,  $\text{CCI-T} \geq 3$ ,  $\text{ACCI} \geq 7$  und  $\text{ACCI} \geq 6$ ) wurden zu Gruppen zusammengefasst. Zudem wurden im Log-Rank-Test bei höheren Komorbiditäts-Werten signifikant negative Einflüsse auf das Gesamtüberleben festgestellt ( $p \geq 0,001$ ). Die mittlere Überlebensdauer aller Patienten lag bei 59 Monaten (95% KI: 57,2 – 61,8 Monate). Die Mehrzahl der Erkrankten (50,3%) befand sich mit 2 Punkten im Stadium „milde Komorbidität (=1-2 Punkte)“. Deren mittlere Überlebensdauer betrug 63 Monate (60,8 – 65,2 Monate). Davon verstarben 93 Erkrankte im Beobachtungszeitraum (33,8%). Die Kurve zeigte sich in Abbildung 8 gut separiert von den übrigen. Ab dem Wert von  $\text{CCI}=4$  konnte ein Überlebensmedian von 57,5 Monaten errechnet werden. Daraus geht hervor, dass zu diesem Zeitpunkt 50% der betrachteten Patienten verstorben waren (Abbildung 8). Erkrankte, welche eine „schwere Komorbidität“ aufwiesen (21,1%) ( $\text{CCI} \geq 6$ ), hatten eine mittlere Überlebensdauer von 38,5 Monaten

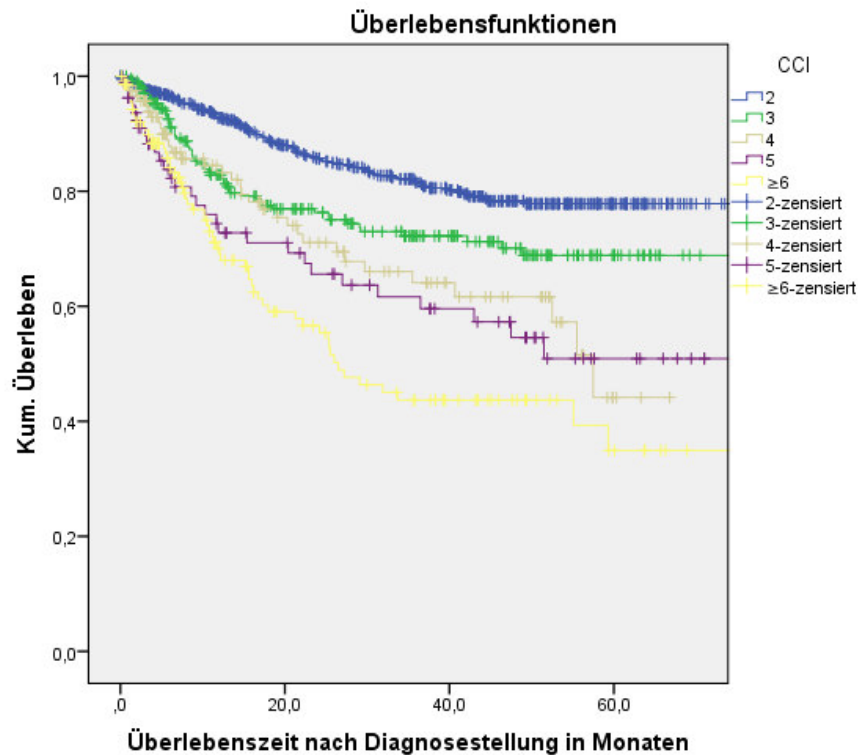
(32,4 – 44,8 Monate) und ein Median von 26,5 Monaten (18,3 – 34,7 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurven CCI=3 und CCI=6 verliefen separiert voneinander.

**Tabelle 22: Kenndaten des Überlebens des CCI. \*in Klammern das 95% Konfidenzintervall in Monaten (CCI=Charlson Komorbiditäts-Index)**

| <b>CCI</b> | <b>Gesamtzahl</b> | <b>Anzahl der<br/>Verstorbenen</b> | <b>Zensiert</b> | <b>Mittelwert</b>               | <b>Median</b>                  |
|------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>2</b>   | 597 (50,3%)       | 93 (33,8%)                         | 504 (84,4%)     | 63,03 Monate<br>(60,8 – 65,24)  |                                |
| <b>3</b>   | 244 (20,5%)       | 58 (21,1%)                         | 186 (76,2%)     | 60,23 Monate<br>(55,79 – 64,67) |                                |
| <b>4</b>   | 120 (10,1%)       | 34 (12,4%)                         | 86 (71,7%)      | 45,32 Monate<br>(39,37 – 54,82) | 57,5 Monate<br>(50,14 – 64,50) |
| <b>5</b>   | 82 (6,9%)         | 30 (10,9%)                         | 52 (63,4%)      | 47,09 Monate<br>(32,44 - 44,63) | 73,9 Monate<br>(38,96 – 108,8) |
| <b>≥6</b>  | 143 (12,1)        | 60 (21,8%)                         | 83(58,0%)       | 38,54 Monate<br>(32,44 – 44,83) | 26,5 Monate<br>(18,31 – 34,69) |



**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, eingeteilt nach dem Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)**



### 3.4.2.3 Kombiniertes Alters-Komorbiditäts-Index (ACCI)

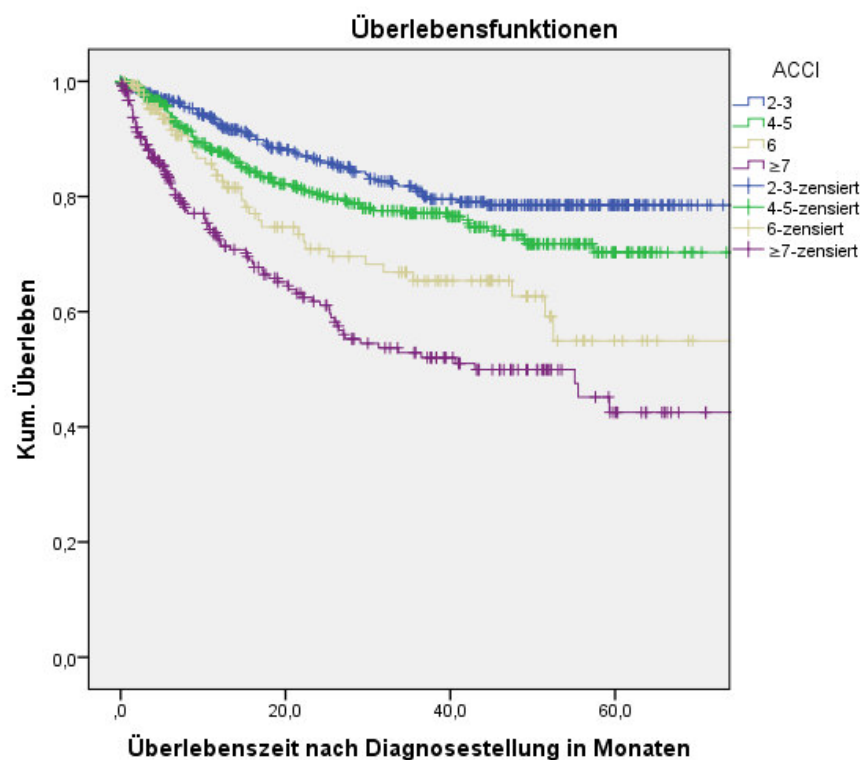
Die Ergebnisse des Überlebens des ACCI wurden in Tabelle 23 zusammengefasst. Da es sich um dieselben Patienten der Indizes CCI und CCI-T handelte, stimmte die mittlere Überlebensdauer mit jenen überein. Der Index ACCI wurde in die Gruppen ACCI=2-3, ACCI=4-5, ACCI=6 und ACCI $\geq$ 7 gegliedert. Die erstgenannte Klasse bestand aus 385 Patienten (32,46%). Der Mittelwert der Überlebenszeit lag bei 63,19 Monaten. Die Kurve ACCI=2-3 konnte in der Kaplan-Meier-Grafik in Abbildung 9 präzise von den Kurven 6 und  $\geq$ 7 separiert dargestellt werden. Obwohl sie leicht die Kurve ACCI=4-5 tangierte, konnte der Log-Rank-Test als signifikant ( $p < 0,0001$ ) eingestuft werden. Die Kurven ACCI=6 und ACCI $\geq$ 7 verliefen beide gut isoliert

voneinander und mit proportionaler Senkung. Für die 129 Patienten (10,87%) mit Werten von  $ACCI \geq 7$  betrug der Median der Überlebenszeit 43 Monate (23,1 – 62,89).

**Tabelle 23: Kenndaten des Überlebens des ACCI. \*in Klammern das 95% Konfidenzintervall in Monaten (ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index)**

| ACCI     | Gesamtzahl   | Anzahl der Verstorbenen | Zensiert    | Mittelwert                      | Median                    |
|----------|--------------|-------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------------|
| 2-3      | 385 (32,46%) | 62 (22,45%)             | 323 (82,9%) | 63,19 Monate<br>(60,50 – 65,88) |                           |
| 4-5      | 416 (35,08%) | 83 (30,18%)             | 333 (74,7%) | 62,79 Monate<br>(59,45 – 66,09) |                           |
| 6        | 136 (11,47%) | 37 (13,45%)             | 99 (71,0%)  | 50,85 Monate<br>(44,76 – 56,95) | 73,9 Monate<br>k.A.       |
| $\geq 7$ | 129 (10,87%) | 93 (33,82%)             | 156 (62,1%) | 43,33 Monate<br>(38,54 – 56,96) | 43 Monate<br>(23,1-62,89) |

**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index (ACCI)**



### 3.4.3 Multivariable Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

#### 3.4.3.1 Multivariable Vergleiche der Risikofaktoren des CCI

Ein signifikant höheres Sterberisiko traf auf Patienten mit folgenden Erkrankungen zu: Herzinfarkt ( $p=0,007$ ), Lungenerkrankung ( $p<0,0001$ ), Leberzirrhose ( $p=0,031$ ) und Demenz ( $p<0,0001$ ). Ein Myokardinfarkt erhöhte das Risiko zu sterben bei 63 Patienten um 86,4% (95% KI: 1,184 – 2,937) (Tabelle 24). Lungenerkrankungen und Leberzirrhose standen im signifikanten Zusammenhang mit dem Konsum der Risikofaktoren Nikotin und Alkohol. Rauchen erhöhte das Risiko um 93,2% (95% KI: 1,395 – 2,675) und Alkoholkonsum um 62% (95% KI: 1,045 – 2,513). Unabhängig davon steigerte eine Demenz das Risiko um 215% (95% KI: 2,008 – 4,950). Das kognitive Defizit stand im signifikanten Zusammenhang mit fortgeschrittenem Alter ( $p=0,005$ ). Bei den übrigen Erkrankungen wurde kein signifikant erhöhtes Sterberisiko eruiert.

**Tabelle 24: Multivariables Cox-Regressionsmodell der Risikofaktoren des CCI auf das Gesamtüberleben (B=Regressionskoeffizient, Sig.=Signifikanz, Exp(B)=relatives Risiko, wenn sich die Variable um eine Einheit erhöht, 95% KI untere/ obere Grenze=untere/ obere Grenze für das 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos Exp(B), relative Häufigk.=relative Häufigkeit, Ref.=Referenz, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA=transistorische ischämische Attacke, COPD=chronic obstructive pulmonary disease)**

| Erkrankung              | ja/nein | relative Häufigk. | Ref. | B      | Sig.               | Exp(B) | 95% KI untere Grenze | 95% KI obere Grenze |
|-------------------------|---------|-------------------|------|--------|--------------------|--------|----------------------|---------------------|
| <b>Herzinfarkt</b>      | nein    | 1123              | 0    |        |                    |        |                      |                     |
|                         | ja      | 63                | 1    | 0,623  | <b>p=0,007</b>     | 1,864  | 1,184                | 2,937               |
| <b>Herzinsuffizienz</b> | nein    | 1095              | 0    |        |                    |        |                      |                     |
|                         | ja      | 91                | 1    | -0,170 | p=0,462            | 0,844  | 0,537                | 1,327               |
| <b>pAVK</b>             | nein    | 1110              | 0    |        |                    |        |                      |                     |
|                         | ja      | 76                | 1    | 0,311  | p=0,158            | 1,365  | 0,886                | 2,102               |
| <b>TIA/Apoplex</b>      | nein    | 1087              | 0    |        |                    |        |                      |                     |
|                         | ja      | 99                | 1    | 0,248  | p=0,265            | 1,282  | ,828                 | 1,983               |
| <b>COPD</b>             | nein    | 1066              | 0    |        |                    |        |                      |                     |
|                         | ja      | 120               | 1    | 0,658  | <b>p&lt;0,0001</b> | 1,932  | 1,395                | 2,675               |

|                              |      |      |   |       |                    |       |       |       |
|------------------------------|------|------|---|-------|--------------------|-------|-------|-------|
| <b>Leberzirrhose</b>         | nein | 1108 | 0 |       |                    |       |       |       |
|                              | ja   | 78   | 1 | 0,483 | <b>p=0,031</b>     | 1,620 | 1,045 | 2,513 |
| <b>Peptische<br/>Ulzera</b>  | nein | 1155 | 0 |       |                    |       |       |       |
|                              | ja   | 31   | 1 | 0,408 | p=0,213            | 1,503 | 0,792 | 2,855 |
| <b>dialysepflichtig</b>      | nein | 1086 | 0 |       |                    |       |       |       |
|                              | ja   | 100  | 1 | 0,124 | p=0,534            | 1,132 | 0,766 | 1,674 |
| <b>Diabetes<br/>mellitus</b> | nein | 1019 | 0 |       |                    |       |       |       |
|                              | ja   | 167  | 1 | 0,112 | p=0,524            | 1,118 | 0,793 | 1,575 |
| <b>Hemiplegie</b>            | nein | 1151 | 0 |       |                    |       |       |       |
|                              | ja   | 35   | 1 | 0,427 | p=0,209            | 1,532 | 0,787 | 2,983 |
| <b>Demenz</b>                | nein | 1139 | 0 |       |                    |       |       |       |
|                              | ja   | 47   | 1 | 1,148 | <b>p&lt;0,0001</b> | 3,153 | 2,008 | 4,950 |

### 3.4.3.2 Multivariable Vergleiche des CCI und weiterer Risikofaktoren

Tabelle 25 stellt ein Cox-Regressionsmodell des CCI und weiterer Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben dar.

Als Referenzwert des CCI wurde die solide Tumorerkrankung ohne vorliegende Komorbidität (CCI=2) festgelegt ( $p<0,0001$ ). Bereits ein ergänzender Punkt an Begleiterkrankungen (CCI=3) erhöhte das Risiko zu sterben um 47,9% (95% KI: 1,041 – 2,103) ( $p=0,029$ ). Der Wert CCI=4 steigerte die Wahrscheinlichkeit um 88,6% (95% KI: 1,175 – 3,027) ( $p=0,009$ ) und der Wert CCI=5 um 134,9% (95% KI: 1,482 – 3,724) ( $p<0,0001$ ). Bei 131 Patienten mit einem Wert von  $CCI\geq 6$  wurde die höchste Summe an Begleiterkrankungen errechnet. Das Risiko zu sterben vergrößerte sich um 171% (95% KI: 1,877 – 3,912) ( $p<0,0001$ ).

Das Hazard Risiko stieg folglich signifikant mit höheren Werten der Komorbidität an. Des Weiteren wirkten sich höhere UICC-Stadien signifikant auf die Gefahr des Todes aus ( $p<0,0001$ ). Patienten im Stadium Carcinoma in situ und Stadium I wurden addiert und als Referenz festgelegt. Ab Stadium II lag ein 259,2% erhöhtes Risiko zu sterben vor (95% KI: 1,869 – 6,902). Bei den 148 Erkrankten im Stadium III steigerte sich die negative Prognose auf das 5,55-fache (454,9%) (95% KI: 2,909 – 10,584). Bei den 574 Patienten im Endstadium (Stadium IV) musste von einem 6,06-fachen Todes-

Risiko ausgegangen werden (95% KI: 3,286 – 11,65). Das fortgeschrittene Alter spielte eine nicht zu vernachlässigende Rolle in Bezug auf das Gesamtüberleben. Patienten unter 50 Jahren wurden als Referenzgruppe ausgewählt. 10 Jahre ältere Patienten (50-59,9 Jahre) hatten ein nicht signifikant verändertes Risiko ( $p=0,777$ ). Der Altersklasse von 60-69,9 Jahren wurde einer um 53% verschlechterte Prognose zuteil ( $p=0,05$ ). Die betagtesten Patienten im Alter von über 80 Jahren mussten mit einem 2,65-fach erhöhtem Risiko rechnen ( $p=0,008$ ). Patienten, die sich keiner Operation unterzogen, hatten ein 73,6% höheres Risiko zu versterben (95% KI: 1,273 – 2,367) ( $p<0,0001$ ).

Erkrankte, die keine Radiotherapie erhielten, hatten eine 90,2% (95% KI: 1,303 – 2,779) erhöhte Gefahr ( $p=0,001$ ). Die Chemotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko ( $p=0,784$ ). Erkrankte, die nicht auf die Einnahme von Cetuximab angewiesen waren, hatten prognostisch um 64,2% bessere Verläufe ( $p=0,002$ ) ( $B=-0,496$ ;  $\text{Exp}(B)=0,069$ ). Cetuximab wurde vorrangig in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV verabreicht ( $p<0,0001$ ).

Der regelmäßige Konsum von Alkohol steigerte das Risiko des Todes um 53,3% (95% KI: 1,093 – 2,151) ( $p=0,013$ ). Das Tabakrauchen sowie die Laborwerte Hämoglobin und Hämatokrit hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko ( $p=0,411$ ,  $p=0,131$ ,  $p=0,233$ ). Die Histologie der Tumoren zeigte keine signifikanten Auswirkungen ( $p=0,207$ ). Das Risiko der Patienten hinsichtlich der Lokalisation der Tumoren konnte als Trend bewertet werden ( $p=0,099$ ). Demnach kam Tumoren, die sich nicht im Larynx-Bereich befanden ein um 37,3% höheres Risiko zu.

**Tabelle 25: Multivariables Cox-Regressionsmodell des CCI und weiterer Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben (B=Regressionskoeffizient, Sig.=Signifikanz, Exp(B)=relatives Risiko, wenn sich die Variable um eine Einheit erhöht, 95% KI untere/obere Grenze=untere/obere Grenze für das 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos Exp(B), relative Häufigk.=relative Häufigkeit, Ref.=Referenz, is=Carcinoma in situ, PleCa=Plattenepithelkarzinom)**

| Faktor | Kategorie | relative Häufigk. | Ref. | B | Sig. | Exp(B) | 95% KI untere Grenze | 95% KI obere Grenze |
|--------|-----------|-------------------|------|---|------|--------|----------------------|---------------------|
|--------|-----------|-------------------|------|---|------|--------|----------------------|---------------------|

|                       |            |     |   |        |                    |       |       |        |
|-----------------------|------------|-----|---|--------|--------------------|-------|-------|--------|
| <b>Komorbidität</b>   | CCI=2      | 540 | 0 |        | <b>p&lt;0,0001</b> |       |       |        |
|                       | CCI=3      | 220 |   | 0,392  | <b>p=0,029</b>     | 1,479 | 1,041 | 2,103  |
|                       | CCI=4      | 97  |   | 0,634  | <b>p=0,009</b>     | 1,886 | 1,175 | 3,027  |
|                       | CCI=5      | 73  |   | 0,854  | <b>p&lt;0,0001</b> | 2,349 | 1,482 | 3,724  |
|                       | CCI≥6      | 131 |   | 0,997  | <b>p&lt;0,0001</b> | 2,710 | 1,877 | 3,912  |
| <b>UICC-Stadium</b>   | is + I     | 215 | 0 |        | <b>p&lt;0,0001</b> |       |       |        |
|                       | II         | 124 |   | 1,279  | <b>p&lt;0,0001</b> | 3,592 | 1,869 | 6,902  |
|                       | III        | 148 |   | 1,714  | <b>p&lt;0,0001</b> | 5,549 | 2,909 | 10,584 |
|                       | IV         | 574 |   | 1,801  | <b>p&lt;0,0001</b> | 6,057 | 3,286 | 11,165 |
| <b>Alter</b>          | ≤49,9Jahre | 160 | 0 |        | <b>p=0,025</b>     |       |       |        |
|                       | 50-59,9    | 370 |   | 0,060  | p=0,777            | 1,062 | 0,700 | 1,612  |
|                       | 60-69,9    | 278 |   | 0,425  | <b>p=0,05</b>      | 1,530 | 0,994 | 2,354  |
|                       | 70-79,9    | 207 |   | 0,409  | p=0,100            | 1,505 | 0,924 | 2,452  |
|                       | 80+        | 46  |   | 0,973  | <b>p=0,008</b>     | 2,646 | 1,289 | 5,431  |
| <b>Operation</b>      | nein       | 195 | 1 | 0,551  | <b>p&lt;0,0001</b> | 1,736 | 1,273 | 2,367  |
|                       | ja         | 866 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Radiatio</b>       | nein       | 266 | 1 | 0,643  | <b>p=0,001</b>     | 1,902 | 1,303 | 2,779  |
|                       | ja         | 795 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Chemo-therapie</b> | nein       | 591 | 1 | 0,046  | p=0,784            | 1,047 | 0,755 | 1,450  |
|                       | ja         | 470 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Cetuximab</b>      | nein       | 889 | 1 | -0,496 | <b>p=0,002</b>     | ,609  | 0,445 | 0,834  |
|                       | ja         | 172 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Alkohol</b>        | ja         | 357 | 1 | 0,427  | <b>p=0,013</b>     | 1,533 | 1,093 | 2,151  |
|                       | nein       | 704 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Nikotin</b>        | ja         | 418 | 1 | 0,140  | p=0,411            | 1,150 | 0,824 | 1,606  |
|                       | nein       | 643 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Hämatokrit</b>     | gesund     | 541 | 1 | 0,252  | p=0,233            | 1,286 | 0,850 | 1,945  |
|                       | anämisch   | 520 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Hämoglobin</b>     | anämisch   | 399 | 1 | 0,320  | p=0,131            | 1,378 | 0,909 | 2,088  |
|                       | gesund     | 662 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Histologie</b>     | PleCa      | 947 | 1 | 0,327  | p=0,207            | 1,387 | 0,834 | 2,307  |
|                       | sonstige   | 114 | 0 |        |                    |       |       |        |
| <b>Lokalisation</b>   | sonsige    | 859 | 1 | 0,317  | p=0,099            | 1,373 | 0,942 | 2,003  |
|                       | Larynx     | 202 | 0 |        |                    |       |       |        |

### 3.4.3.3 Multivariable Vergleiche des ACCI und weiterer Risikofaktoren

In Tabelle 26 wird ein multivariables Cox-Regressionmodell dargestellt. Darin wurde der Einfluss des ACCI und verschiedener Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben hin getestet.

Der Wert ACCI=2 wurde als Referenz angenommen. Ab dem Wert von ACCI=6 wurde ein 2,41-fach gesteigertes Todes-Risiko errechnet (95% KI: 1,128 – 5,154) ( $p=0,023$ ). Danach stiegen das Risiko mit den Werten ACCI=7 um das 3,42-fache und ACCI=8 um das 3,74-fache an ( $p=0,003$ ). Im höchsten Level (ACCI $\geq$ 9) bestand ein 5,67-fach erhöhtes Risiko (95% KI: 2,478 – 12,955) für die Patienten zu versterben.

Dies ist vergleichbar mit dem Risiko von Patienten im UICC-Stadium III ( $p\geq 0,0001$ ) ( $\text{Exp(B)}=5,579$  (95% KI: 2,825 – 10,641)). Nicht operierten Patienten kam ein um 73,4% (95% KI: 1,264 – 2,378) erhöhtes Risiko zu sterben zu ( $p=0,001$ ). Auch der Verzicht auf eine Strahlentherapie ging mit einem um 90,5% (95% KI: 1,298 – 2,896) gesteigertem Risiko einher ( $p=0,001$ ). Die Durchführung einer Chemotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko des Gesamtüberlebens. Patienten, welche auf die Einnahme des Medikaments Cetuximab verzichteten, hatten eine um 73,6% verbesserte Prognose.

Alkoholabhängige Patienten mussten mit einem um 54,9% erhöhtem Risiko zu sterben rechnen ( $p=0,011$ ). Nikotin hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko. Auch die Laborwerte Hämoglobin und Hämatokrit verhielten sich wie in Punkt 3.4.3.2 (Multivariable Vergleiche des CCI und weiterer Risikofaktoren) nicht signifikant ( $p=0,394$ ,  $p=0,161$ ,  $p=0,283$ ). Bezüglich der Histologie und der Lokalisation des Tumors konnten ebenfalls keine Signifikanz hinsichtlich des Sterberisikos errechnet ( $p=0,207$ ,  $p=0,109$ ) werden.

**Tabelle 26: Multivariables Cox-Regressions Modell ACCI und weiterer Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben (B=Regressionskoeffizient, Sig.=Signifikanz, Exp(B)=relatives Risiko, 95% KI untere/obere Grenze=untere/obere Grenze für das 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos Exp(B), relative Häufigk.=relative Häufigkeit, is=Carinoma in situ, Ref.=Referenz, Ple Ca=Plattenepithelkarzinom)**

## Ergebnisse

| Faktor                  | Kategorie | Relative Häufigk. | Ref. | B      | Sig.               | Exp(B) | 95% KI untere Grenze | 95% KI obere Grenze |
|-------------------------|-----------|-------------------|------|--------|--------------------|--------|----------------------|---------------------|
| <b>Komorbidität</b>     | ACCI=2    | 108               | 0    |        | <b>p&lt;0,0001</b> |        |                      |                     |
|                         | ACCI=3    | 239               |      | 0,263  | p=0,503            | 1,301  | 0,603                | 2,808               |
|                         | ACCI=4    | 221               |      | 0,578  | p=0,150            | 1,782  | 0,812                | 3,912               |
|                         | ACCI=5    | 158               |      | 0,732  | p=0,076            | 2,079  | 0,926                | 4,671               |
|                         | ACCI=6    | 118               |      | 0,880  | <b>p=0,023</b>     | 2,411  | 1,128                | 5,154               |
|                         | ACCI=7    | 81                |      | 1,229  | <b>p=0,003</b>     | 3,418  | 1,502                | 7,781               |
|                         | ACCI=8    | 61                |      | 1,320  | <b>p=0,003</b>     | 3,744  | 1,583                | 8,857               |
|                         | ACCI≥9    | 75                |      | 1,734  | <b>p&lt;0,0001</b> | 5,666  | 2,478                | 12,955              |
| <b>UICC-Stadium</b>     | is + I    | 215               | 0    |        | <b>p&lt;0,0001</b> |        |                      |                     |
|                         | II        | 124               |      | 1,320  | <b>p&lt;0,0001</b> | 3,742  | 1,943                | 7,208               |
|                         | III       | 148               |      | 1,719  | <b>p&lt;0,0001</b> | 5,579  | 2,925                | 10,641              |
|                         | IV        | 574               |      | 1,797  | <b>p&lt;0,0001</b> | 6,032  | 3,266                | 11,142              |
| <b>Operation</b>        | nein      | 195               | 1    | 0,550  | <b>p=0,001</b>     | 1,734  | 1,264                | 2,378               |
|                         | ja        | 866               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Strahlentherapie</b> | nein      | 266               | 1    | 0,644  | <b>p=0,001</b>     | 1,905  | 1,298                | 2,796               |
|                         | ja        | 795               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Chemotherapie</b>    | nein      | 591               | 1    | 0,042  | p=0,803            | 1,043  | 0,750                | 1,450               |
|                         | ja        | 470               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Cetuximab</b>        | nein      | 889               | 1    | -0,549 | <b>p=0,001</b>     | 0,578  | 0,418                | 0,799               |
|                         | ja        | 172               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Alkohol</b>          | ja        | 357               | 1    | 0,438  | <b>p=0,011</b>     | 1,549  | 1,104                | 2,175               |
|                         | nein      | 704               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Nikotin</b>          | ja        | 418               | 1    | 0,146  | p=0,394            | 1,157  | 0,827                | 1,620               |
|                         | nein      | 643               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Hämatokrit</b>       | gesund    | 541               | 1    | 0,229  | p=0,283            | 1,258  | 0,828                | 1,912               |
|                         | anämisch  | 520               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Hämoglobin</b>       | anämisch  | 399               | 1    | 0,303  | p=0,161            | 1,354  | 0,887                | 2,067               |
|                         | gesund    | 662               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Histologie</b>       | PleCa     | 947               | 1    | 0,328  | p=0,207            | 1,388  | 0,835                | 2,309               |
|                         | sonstige  | 114               | 0    |        |                    |        |                      |                     |
| <b>Lokalisation</b>     | Larynx    | 202               | 1    | -0,310 | p=0,109            | 0,733  | 0,502                | 1,072               |
|                         | sonstige  | 859               | 0    |        |                    |        |                      |                     |



## 4 Diskussion

### 4.1 Komorbidität

In der vorliegenden Arbeit wurden 1187 Thüringer Patienten mit Kopf-Hals-Tumor aus fünf Tumorregisterzentren untersucht. Sie stellt eine der wenigen großen populationsbezogenen Studien dar, welche die Epidemiologie und das Outcome der Komorbidität von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren erfasst. Thüringen setzt sich aus sechs freien Städten und 18 Landkreisen zusammen. Es besteht eine klar strukturierte Gesundheitsversorgung im Hinblick auf Tumorregistrierung und Tumornachsorge.

Die Prävalenz der Komorbidität wurde mittels vier verschiedener Scores errechnet. Der Index CCI-T reflektierte ausschließlich die Begleiterkrankungen. Bei 46,8% der Patienten wurden demnach chronische Leiden vorgefunden. Der Wert CCI=2 wurde bei 49,7% der Patienten verzeichnet. Die Differenz der beiden Angaben resultierte aus 34 Patienten, bei denen ein metastasierter Tumor (CCI=6), aber keine Begleiterkrankungen diagnostiziert wurden. 88,7% der Patienten erreichten einen Wert von ACCI-T>0 und 89,7% wurden mit ACCI>0 kategorisiert. Folglich war dieser Anteil der Patienten über 40 Jahre bzw. komorbide.

Es existieren nur wenige aktuelle und vergleichbare epidemiologische, populationsbezogene Studien hinsichtlich der Komorbidität bezogen auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Diese wurden in den USA, Taiwan, Dänemark, und den Niederlanden vorgenommen (Yang et al. 2015, Boje et al. 2013, Boje et al. 2014, Piccirillo 2000, Landis et al. 2012, Rose et al. 2011, Genther und Gourin 2015, Reid et al. 2001, Reid et al. 2002, Schwam et al. 2015, Piccirillo et al. 2004b). Darin schwankten die Angaben zur Häufigkeit der Komorbidität zwischen 12% und 65%. Die Tumorlokalisation sowie die Therapie der Patienten unterschieden sich zum Teil stark. Dies sowie regionale Risikofaktoren könnten die Diversität der Ergebnisse erklären. Die Komorbidität in der vorliegenden Arbeit ist mit 46,8% vergleichsweise hoch. Dies könnte auf die hohe Prävalenz der Risikofaktoren Alkohol (32,8%) und

Nikotin (37,7%) zurückzuführen sein. Das Deutsche Krebsforschungszentrum veröffentlichte Daten von durchschnittlich 24,5% Rauchern im Jahr 2013 in Deutschland (siehe auch Punkt 4.3.3, Alkohol und Nikotin).

Drei US-amerikanische Studien berücksichtigten Patienten mit allen Therapieformen und Tumorstadien sowie der Lokalisation Mundhöhle, Pharynx und Larynx. Die Prävalenz der Komorbidität bei Reid et al. (2002) lag für CCI>0 bei 12%, bei Schwam et al. (2015) für CCI>0 bei 23% und bei Piccirillo et al. (2004b) für CCI>0 bei 65%. In weiteren Arbeiten, die alle Lokalisationen des Kopf-Hals-Bereichs einbezogen, wurden Komorbiditäts-Werte von ACE-27>0=45% (Piccirillo 2000) und von CCI>0=36% (Boje et al. 2013) ermittelt. Piccirillo (2000) zeigte, dass eine gesteigerte Mortalität bei Patienten mit hohen Komorbiditäts-Werten nicht auf der initialen Therapie beruhte.

Andere Studien schlossen Patienten mit Fernmetastasen aus: Gollnitz et al. (2016) untersuchten Tumore von Thüringer Patienten von allen Kopf-Hals-Lokalisationen und Therapieregimen. Die Prävalenz der Komorbidität lag für CCI>0 bei 46% und für ACCI>0 bei 89%. Yang et al. (2015) analysierte taiwanesischen Patienten mit Nasopharynx-Tumor, die mit kurativer Radiotherapie behandelt wurden. Sie errechneten eine Komorbidität für CCI>0 von 60% und für ACCI>0 von 60%. Operierte Kopf-Hals-Tumor-Patienten über 65 Jahre wiesen bei CCI>0 Komorbiditäts-Werte von 50% auf (Genther und Gourin 2015). Des Weiteren wurde von Boje et al. (2014) bei dänischen, mit kurativer Radiotherapie behandelten Patienten Begleiterkrankungen bei CCI>0 Werte von 36% festgestellt.

Im Gegensatz zu populationsbezogenen Studien existieren Daten von kleinen oder undefinierten Patientenkohorten aus der Umgebung einer Klinik. Darunter existieren einige größere, über 100 Patienten umfassende, krankenhausbezogene Studien. Unter diesen schwankte die Komorbidität, vermutlich durch eine nicht standardisierte Dokumentation zwischen 18-81%. Tendenziell erlangten Studien, die Patienten nach dem ACE-27 Index einteilten, höhere Werte (32-81%) als jene, die den CCI verwendeten (18-49%). Einige Studien bezogen alle Kopf-Hals-Lokalisationen und TNM-Klassi-

fikationen in die Betrachtung ein. Beispielsweise beschrieben Ankola et al. (2013) Komorbiditäts-Werte von  $ACE-27 > 0 = 81\%$  und Datema et al. (2010) Ergebnisse von  $ACE-27 > 0 = 36\%$ . Baijal et al. (2012) untersuchten ausschließlich Patienten, die mit Radiotherapie behandelt wurden und schilderten eine Komorbidität von  $CCI > 0 = 18\%$  und  $ACE-27 > 0 = 32\%$ .

In der vorliegenden Studie betrug das 5-JÜ bei Patienten ohne Komorbidität 78% und 43% bei Vorhandensein von Begleiterkrankungen mit dem Wert von  $CCI-T \geq 3$ . Eine vergleichbare Differenz errechnete Boje et al. (2014) mit einem 5-JÜ bei  $CCI = 0$  von 50% und bei  $CCI \geq 3$  von 33%. Andere Ergebnisse wichen stärker ab. Yang et al. (2015) beschrieben ein 5-JÜ bei  $CCI = 0$  von 77% und bei  $CCI \geq 6$  von 40%, wohingegen Piccirillo et al. (2004b) ein 5-JÜ bei  $CCI = 0$  von 45% sowie bei  $CCI \geq 3$  von 34% feststellten.

Um den unabhängigen Einfluss der Komorbidität darzustellen, wurden multivariate Regressionsanalysen erstellt. Das Hazard Risiko stieg signifikant mit höheren Werten der Komorbidität. Ein zusätzlicher Punkt an Begleiterkrankungen ( $CCI = 2$  steigt auf  $CCI = 3$ , entspricht in dieser Diskussion einer Steigerung von  $CCI = 0$  auf  $CCI = 1$ ) erhöhte das Risiko zu sterben um 47,9% (HR: 1,479 (95% KI: 1,04 – 2,10)) und ab einem Wert von  $CCI \geq 4$  vergrößerte sich das Risiko um 171% (HR: 2,710 (95% KI=1,88 – 3,91)).

Für die Werte  $CCI \geq 1$  erzielten Reid et al. (2001) eine HR von 1,58 (95% KI=1,43 – 1,68). Dieses Ergebnis liegt in der Spanne der vorliegenden Resultate. Alho et al. (2007) betrachteten ebenfalls alle HNSCC-Tumorlokalisationen. Für die beiden Patientengruppen der Werte  $CCI = 1$  bis  $CCI = 2$  wurde gemeinsam eine HR von 1,2 (95% KI=0,8 – 1,8) errechnet. Dieser Wert lag unter der in dieser Studie berechneten Komorbidität. Die Arbeitsgruppe um Alho et al. analysierte zudem das Risiko aller Patienten mit Komorbiditäts-Werten über  $CCI = 2$  (entspricht  $CCI \geq 3$ ). Die HR ergab 2,1 (95% KI=1,2 – 3,7). Diese Werte lagen geringfügig unter der HR=2,7 der vorliegenden

Studie. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass bei dem angegebenen Wert schwerer erkrankte Patienten von  $CCI \geq 4$  betrachtet wurden.

Der CCI wurde zudem von Piccirillo et al. (2004b) in einer multivariablen Analyse untersucht. Sie errechneten mit  $CCI=1$ :  $HR=1,08$  (95%  $KI=0,99 - 1,17$ ) bis  $CCI \geq 4$ :  $HR=1,26$  (95%  $KI=1,17 - 1,36$ ) deutlich geringere Werte, als in dieser Studie. Boje et al. (2013) ermittelten bei einem zusätzlichen Punkt der Komorbidität eine HR des CCI von  $1,16$  (95%  $KI=1,09 - 1,24$ ). Diese niedrigeren Ergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Arbeit waren nicht eindeutig zu erklären.

In einer weiteren Publikation berechnete Boje et al. (2014) mit dem Index HNCCI=1 eine HR von  $1,32$  (95%  $KI=1,32 - 1,41$ ). Der Wert ähnelt dem hier ermittelten. Er ist trotzdem geringfügig niedriger, was daraus resultieren könnte, dass die Autoren keine Patienten mit Radiochemotherapie in die Untersuchung einbezogen.

Einige weitere Studien analysierten den Einfluss der Komorbidität auf die Sterbewahrscheinlichkeit anhand des ACE-27 Index. Der Index wurde in drei Schweregrade unterteilt (1=mild, 2=moderat, 3=schwer) (siehe auch 1.5 Messung der Komorbidität). Sanabria et al. (2007b) errechneten Werte von ACE-27=1:  $HR=1,83$  (95%  $KI=1,24 - 2,71$ ) bis ACE-27=3:  $HR=2,08$  (95%  $KI=1,38 - 3,11$ ). Datema et al. (2010) beschrieben das Sterberisiko durch Komorbidität mit den Werten ACE-27=1:  $HR=1,04$  (95%  $KI=0,88 - 1,24$ ) bis ACE-27=3:  $HR=2,23$  (95%  $KI=1,73 - 2,87$ ). Die Ergebnisse beider Autoren sind ebenfalls mit denen aus der vorliegenden Arbeit vergleichbar und basieren auf Daten von Patienten mit Tumoren jeglicher Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich. Verhältnismäßig höhere Resultate erzielten Paleri et al. (2003) bei der Analyse von Patienten mit ausschließlich Larynxtumoren. Die Arbeitsgruppe beschrieb bei Werten von ACE-27=1 eine HR von  $1,97$  (95%  $KI=0,74 - 5,22$ ) und bei ACE-27=3 eine HR von  $6,62$  (95%  $KI=2,34 - 18,87$ ). Die angegebenen Daten entsprachen eher den Ergebnissen des ACCI aus der vorliegenden Studie. Dabei wurde bei einem Score von ACCI=6 ein 2,4-fach gesteigertes Todesrisiko errechnet. Im höchsten Level ( $ACCI \geq 9$ ) bestand ein 5,7-fach erhöhtes Risiko ( $HR: 5,67$  (95%  $KI$ :

2,48 – 12,96)). In der Literatur waren bis dato keine multivariablen Analysen des Index durchgeführt worden.

Keine Studie konnte einen gegenteiligen Effekt der Komorbidität auf das Überleben zeigen und die Empfehlung von allen Studien bestand darin, die Komorbidität prognostisch mit in das Staging zu integrieren. Reid et al. (2001) konstatierte, wenn ein Patient 4-5 Jahre überlebt hat, ist das Risiko an Begleiterkrankungen zu versterben genauso hoch wie am Tumor selbst. Neben dem Überleben beeinflusste die Komorbidität die Zeit des Klinikaufenthalts und die Lebensqualität (Borggreven et al. 2003, Terrell et al. 2004). Bei gesteigerten Begleiterkrankungen bewies Piccirillo et al. (2004a) ein signifikant höheres Risiko ein Tumorrezidiv auszubilden. Dahingehend nicht zu vernachlässigen ist, dass diese Patienten nach Diagnosestellung mit hoher Wahrscheinlichkeit Zweittumore und psychische Erkrankungen entwickeln (Landis et al. 2012).

#### **4.1.1 Die Bedeutung einzelner zusätzlicher chronischer Erkrankungen**

In der vorliegenden Studie hatten 27,8% der Erkrankten kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und 10,1% litten an pulmonaler Komorbidität. Die Prävalenz dieser Erkrankungen kann zum Teil auf die Risikofaktoren Alkohol und Nikotin zurück zu führen sein. Diabetes mellitus wurde bei 16,3% der Patienten dokumentiert. Die Metaanalyse von Paleri et al. (2010) beschrieb vorrangig das Auftreten respiratorischer und kardialer Komorbidität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Die niederländische Kohorte von Landis et al. (2012) erreichte bei kardiovaskulären Erkrankungen eine Prävalenz von 41% und bei respiratorischer Komorbidität von 12%. In der Studie aus Taiwan von Yang et al. (2015) fanden sich ebenfalls pulmonale Erkrankungen sowie Diabetes mellitus und peptische Ulzera als die häufigsten Nebenerkrankungen. Die Diversität der Prävalenzen der dominierenden Erkrankungen könnte von regional unterschiedlichen Risikofaktoren stammen.

Landis et al. (2012) ermittelten den Verlauf der Komorbidität nach Diagnosedatum des Tumors und stellten bis zu einem halben Jahr später ein gesteigertes Risiko für COPD, Anämie, Depression, Pneumonie und Zweittumore fest. Nach 12 Monaten war das

Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vergleichbar mit der tumorfreien Kontrollgruppe. Anämien, Depressionen sowie Zweittumore waren weiterhin häufiger vorzufinden. Dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, COPD und Pneumonie danach im weiteren Verlauf verringert war, kann an veränderten Rauch- und Trinkgewohnheiten liegen.

In der vorliegenden Arbeit wirkten sich folgende Erkrankungen signifikant negativ auf das Überleben aus: Myokardinfarkt, pAVK, Apoplex, COPD, Lebererkrankung, Niereninsuffizienz, Hemiplegie und Demenz.

Boje et al. (2014) errechneten sechs Begleiterkrankungen mit signifikant negativer Auswirkung und generierten daraus den individuellen HNC-Score: Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Erkrankung, COPD, peptisches Ulzera, Lebererkrankung sowie Diabetes mellitus. Datema et al. (2010) beschrieben einen signifikanten Einfluss von kardiovaskulärer und respiratorischer Komorbidität sowie Diabetes mellitus und gastrointestinalen Erkrankungen auf das Überleben. Die Mortalitätsrate wurde bei Rose et al. (2011) vor allem durch folgende Erkrankungen geprägt: Kardiovaskuläre und pulmonale Komorbidität sowie Zweittumore, welche bei mehr als der Hälfte der Patienten in Lunge und Ösophagus auftraten. Reid et al. (2002) errechneten mittels einer Cox-Regression ebenfalls einen spezifischen Index für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren: Den Head and Neck Cancer (HNCA). Dieser erfasste folgende nicht ausschließlich chronische, sondern auch akute Erkrankungen, die das höchste relative Risiko zu sterben bedingten: Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts, COPD, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, urologische Infektion, Pneumonie, cerebrovaskuläre Erkrankung und gastrointestinale Blutung.

Demnach konnte eine Übereinstimmung insbesondere bei den durch Risikofaktoren begünstigten Komorbiditäten COPD, Leber- und cerebrovaskuläre Erkrankungen gefunden werden. Ein Zusammenhang zu Diabetes mellitus auf das Gesamtüberleben konnte in dieser Arbeit nicht hergestellt werden.

## 4.2 Vergleich der Komorbiditäts-Indizes

Der CCI ist ein allgemeiner Komorbiditäts-Index, der nicht ausschließlich für HNO-Tumorpatienten gültig ist (siehe auch 1.5). Verschiedene Autoren untersuchten die Fragestellung, ob allgemeine oder spezifische Komorbiditäts-Indizes eine erhöhte prognostische Aussagekraft aufweisen:

Piccirillo et al. (2004b) verglichen die zwei allgemeinen Indizes CCI und Klabunde-Index mit den beiden spezifischen Washington University Head and Neck Index und Head and Neck Cancer Index. Kein Index hatte eine eindeutig bessere Aussagekraft als die anderen. Bei allen war eine erhöhte Komorbidität mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Die spezifischen erreichten keine bessere prognostische Aussage als die allgemeinen.

Reid et al. (2002) untersuchten den CCI vergleichend mit zwei spezifischen Indizes für Kopf-Hals-Tumor-Patienten: Einem eigens entwickelten Derivat des CCI (HNCA-Index) und einem Index aus Alkohol, Nikotin und Komorbidität, genannt Alcohol-Tabacco-related-Comorbidity-Index (ATC). Auch hier waren alle drei Indizes als prognostisches Messinstrument für das Kurz- und Langzeitüberleben (1-, 5-JÜ) valide. Der CCI wurde auf Grund der besseren Vergleichbarkeit zu anderen Erkrankungen als aussagekräftigster unabhängiger Prädiktor bewertet.

Hall et al. (2002) betrachteten fünf allgemeine Komorbiditäts-Indizes bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten auf deren prognostische Wertigkeit. Darunter überzeugten vier der getesteten Indizes: der CCI und der KFI (Vorläufer von ACE-27) sowie die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) und der Index of Co-existent Disease (ICED). Die Arbeitsgruppe wertete den ACE-27 insgesamt als das beste prognostische Instrument.

Verschiedene Autoren verglichen die beiden Indizes ACE-27 (bzw. KFI) und CCI. Charlson et al. (1987) und Newschaffer et al. (1997) analysierten dazu Brustkrebspatienten. Kopf-Hals-Tumor-Patienten wurden durch Singh et al. (1997) studiert. Charlson et al. und Singh et al. bewerteten beide Indizes als ähnlich valide und aussagekräftig. Newschaffer et al. favorisierten die Anwendung des CCI, weil er einfacher

zu errechnen, zuverlässiger und genauer sei. Zu einer anderen Auffassung kamen Piccirillo und Costas (2004). Unter einer Therapie, welche auf der Prognose des CCI basierte, kam es häufiger zu Unterbehandlungen als beim ACE-27. Auch Baijal et al. (2012) und Rogers et al. (2006) bestätigten: Der ACE-27 korrelierte besser mit der gezielten Therapieentscheidung und er sei der vorzuziehende Index. Als bei älteren Patienten besonders geeignet bewerteten Hwang et al. (2016) ebenfalls die gewichteten Indizes KFI bzw. ACE-27. Den CCI empfahlen sie dahingehend nicht. Dieser zeigte zudem keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben von Lappenplastiken. Vermutlich ist insbesondere bei älteren Patienten die Messung der Komorbidität durch den ACE-27 von Vorteil, da dieser den Schweregrad der Erkrankungen einstuft, was besonders im Alter die Prognose zu konkretisieren scheint.

Da sich die Prävalenz der Komorbidität innerhalb der letzten 20 Jahren veränderte, generierten Boje et al. (2014) für Kopf-Hals-Tumor-Patienten, die mit Radiotherapie behandelt werden, einen aktuellen Komorbiditäts-Index, den head and neck CCI (HNCCI) (siehe auch 1.5). Dieser, sowie der CCI, der ACCI, der SCS und der ACE-27 wurden vergleichend von Gollnitz et al. (2016) analysiert. Dabei war kein Score den anderen überlegen. Ein höheres Risiko zu sterben, war bei jedem Score mit höheren Werten assoziiert. Die Indizes CCI, ACCI und HNCCI wurden ebenfalls bei Nasopharynx-Patienten getestet, die mit Radio- oder Radiochemotherapie behandelt wurden (Yang et al. (2015)). Als bedeutsamster Index für künftige Studien wurde dabei der ACCI bewertet. Bannay et al. (2016) bestätigten, wenn das Alter in einer Studie mitberücksichtigt werden soll, kann der ACCI bevorzugt eingesetzt werden. Bei der Anwendung wird eine 4-Level Skala empfohlen.

Um eine generalisierte Erfassung der Komorbidität im Klinikalltag erreichen zu können, sollte die Kalkulation des Index im klinischen Alltag möglichst einfach und zeiteffizient zu realisieren sein. Dahingehend sind der CCI und der ACCI dem ACE-27 überlegen. Der CCI ist der am häufigsten verwendete Komorbiditäts-Score (Bannay et al. 2016). Er konnte in vielen onkologischen Studien seine prognostische Validität beweisen und besitzt die optimale Balance zwischen Benutzerfreundlichkeit und prog-



nostischer Aussagekraft (Hall et al. 2004). Um Tumorpatienten mit anderweitig erkrankten Patienten zu vergleichen, empfehlen wir in der vorliegenden Studie gleichsam, den CCI oder den ACCI anzuwenden. Wenn Tumorpatienten untereinander hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen gegenübergestellt werden, ist die Kalkulation des CCI-T oder des ACCI-T sinnvoll. Da speziell im Alter die Präsenz von Komorbidität die Prognose verschlechtert, bewerten wir die Berechnung des ACCI als gewinnbringend. Schlussendlich ist es essenziell die Komorbidität generalisierend zu erfassen, welcher Index dabei Verwendung findet, ist nebensächlich.

Okuyemi et al. (2014) errechneten einen kombinierten prognostischen Index aus Komorbidität, Tumordimension, extrakapsulärem Tumorwachstum und Gefäßinvasion des Tumors. Diese unabhängigen Faktoren erreichten bei Patienten mit Zungenkarzinom in Summe eine stärkere prognostische Aussagekraft als die TNM-Klassifikation. Bereits 1998 bewiesen Singh et al. (1998), dass das Addieren der Komorbidität zum TNM-Index für Kopf-Hals-Tumor-Patienten ein genaueres Staging ermöglicht. Ribeiro et al. (2000) konstatierte, dass die TNM-Klassifikation eine gesteigerte prognostische Wertigkeit erreicht, wenn die Komorbidität ergänzt wird.

### **4.3 Patienten- und Tumorcharakteristika**

#### **4.3.1 Geschlechterspezifische Komorbidität**

80,1% der Patienten waren männlichen und 19,9% weiblichen Geschlechts. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von ca. 4:1. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Literatur von Thüringer Patienten mit 80,9% Männern und 19,1% Frauen von Guntinas-Lichius et al. (2014) hinterlegt. Der Anteil der Komorbidität bei Frauen lag im Mittel bei  $CCI=2,96\pm1,59$ . Männer wiesen verglichen dazu signifikant höhere Komorbiditäts-Werte auf (Mittelwert:  $CCI=3,28\pm1,76$ ), diese Tatsache wurde von verschiedenen Autoren bestätigt (Boje et al. 2013, Singh et al. 1998, Genther und Gourin 2015).

In Überlebensanalysen konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen von Thüringer Patienten bei Guntinas-Lichius et al. (2010), (2014) oder zu internationalen Studien

(Datema et al. 2010, Peters et al. 2014) (Rose et al. 2011, Boje et al. 2013) kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Überleben gefunden werden. Piccirillo (2000) und Okuyemi et al. (2014) errechneten diesbezüglich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Männer erkrankten mit einem Alter von  $60,7 \pm 10,4$  Jahren tendenziell früher als Frauen (Altersmittelwert:  $64,9 \pm 12,7$  Jahre). Daraus resultiert, dass trotz höheren Komorbiditäts-Werten bei Männern bei den Indizes ACCI und ACCI-T keine geschlechterspezifische Korrelation vorzufinden war.

#### 4.3.2 Tumorstadium und der Einfluss auf das Gesamtüberleben

54% der Patienten stellten sich zum Diagnosedatum im Tumorstadium IV vor. Eine retrospektive Studie verglich sieben internationale Tumorregister und schlussfolgerte, innerhalb der letzten 20 Jahre sei ein signifikanter Anstieg an Patienten mit Plattenepithelkarzinom im fortgeschrittenen Tumorstadium beobachtet wurden (Amit et al. 2013). Die UICC-Stadien III und IV standen in der vorliegenden Arbeit im signifikanten Zusammenhang mit gesteigerter Komorbidität und übten einen negativen Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aus. Dies bestätigte die Studie von Boje et al. (2013). Patienten mit gesteigerter Komorbidität standen tendenziell häufiger bei Ärzten in Behandlung und haben somit theoretisch eine höhere Wahrscheinlichkeit den Tumor zeitig diagnostiziert zu bekommen. Vermutlich werden die frühen Tumorsymptome jedoch mit denen von Begleiterkrankungen verwechselt (Paleri et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit musste bei Patienten im Stadium IV von einem circa 6-fach erhöhtem Todes-Risiko ausgegangen werden. Ein circa 4-fach erhöhtes Risiko beschrieben Guntinas-Lichius et al. (2014) hinsichtlich des Stadiums IV bei Thüringer Patienten mit Kopf-Hals-Tumor aus den Jahren 1996 – 2011.

#### 4.3.3 Alkohol und Nikotin

37,7 % der Patienten dieser Studie waren Raucher. Diese litten signifikant häufiger an Begleiterkrankungen. Bei diesen Patienten war das Risiko zu sterben um 93,2% erhöht (95% KI: 1,395 – 2,675). Auch die 32,8% alkoholabhängigen Patienten hatten

signifikant höhere Komorbiditäts-Werte und deren Sterberisiko stieg um 62% (95% KI: 1,045 – 2,513). Geschlechterspezifisch wurde bei Männern häufiger ein Zusammenhang zu diesen Risikofaktoren gefunden als bei Frauen. Dies erklärt möglicherweise den erhöhten Männeranteil aller Erkrankten von 80,1% der Patienten.

Nur eine bisher veröffentlichte populationsbezogene Studie erhob Daten zu Alkohol- und Nikotinmissbrauch. In dieser Arbeit von Genther und Gourin (2015) rauchten 12,5% der Patienten Zigaretten und 5,4% tranken regelmäßig Alkohol. Der Anteil der abhängigen Patienten liegt in der vorliegenden Arbeit jeweils höher. Die Prävalenzen der Risikofaktoren zwischen krankenhausbezogenen Studien schwankten enorm. Deneuve et al. (2011) erfassten 83% der französischen Patienten als Raucher und 44% als regelmäßige Trinker. Bei der amerikanischen Studie von Mell et al. (2010) rauchten 67% der Patienten und 61% tranken Alkohol. Die koreanische Arbeit von Kwon et al. (2014) wies 43% der Patienten als Raucher und 12% als Trinker aus.

Patienten, die einen Kopf-Hals-Tumor entwickeln, und keine der typischen Risikofaktoren zu sich nahmen, hatten weniger Begleiterkrankungen als Patienten mit Alkohol- und Nikotinanamnese (Yang et al. 2015). Auch Reid et al. (2002) belegte, dass alkohol- oder tabakabhängige Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren vermehrt damit assoziierte Komorbiditäten aufweisen. Insbesondere das Rauchen von Zigaretten während der Radiotherapie verschlechterte das Überleben der Patienten mit Kopf-Hals-Tumor laut Hoff et al. (2012).

#### 4.3.4 Laborwerte

Nur wenige Studien zur Komorbidität betrachteten den Aspekt der Anämie, obwohl bekannt ist, dass niedrige Hämoglobinwerte einen Risikofaktor für das Überleben darstellen (Warde et al. 1998). Eine prätherapeutische Anämie verschlechterte die Prognose bei Patienten mit Radiotherapie (Rutkowski et al. 2007) als auch bei solchen mit Radiochemotherapie (Prosnitz et al. 2005).

Blutarmut stand in unserer Studie in direkter Beziehung zum Vorliegen von Begleiterkrankungen. Hinsichtlich des Hämoglobingehalts lagen 61,1% der Patienten im Normbereich und 36,3% litten an einer Anämie. Der präoperative Mittelwert des Hämoglobins lag bei  $8,62 \pm 1,15$  mmol/l (13,88 g/dl). Prosnitz et al. (2005) betrachteten Patienten, die mit Radiochemotherapie behandelt wurden und errechneten einen vergleichbaren prätherapeutischen Mittelwert des Hämoglobins von 13,6 g/dl (12,2 – 13,5 g/dl).

Das 5-JÜ der gesamten Kohorte der vorliegenden Analyse betrug 67%. Patienten mit Hb-Werten im Normbereich erreichten ein 5-JÜ von 72% und anämische Patienten signifikant geringere Werte von 5-JÜ=57%. Anämische Erkrankte welche von Prosnitz et al. (2005) analysiert wurden, erlangten insgesamt eine 5-JÜ von 53%. Dies erklärt sich durch weiter fortgeschrittene Tumorstadien der Patienten im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie. Ein Hämoglobingehalt über 13 g/dl resultierte in einem 5-JÜ von 59% und bei Patienten mit einem geringeren Werten lag die 5-JÜ bei 39%. In beiden Studien konnte der negative prognostische Einfluss einer Anämie bestätigt werden. Laut Prosnitz et al. (2005) unterlagen Patienten mit Blutarmut einem doppelt erhöhten Risiko ein Rezidiv des Kopf-Hals-Tumors zu entwickeln. Das Sterberisiko von anämischen Patienten war innerhalb der ersten 4 Jahre nach Diagnosestellung 1,5-fach gesteigert.

Insgesamt litten Patienten, die eine Chemotherapie basierte Behandlung bekamen signifikant häufiger an Anämien (Landis et al. 2012). Die Wahrscheinlichkeit war dreimal höher im Vergleich zu Patienten, die alleinig operiert worden waren und/oder Radiotherapie erhalten hatten. Im akuten Stadium direkt nach der Chemotherapie lag eine 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Anämie vor. Postoperativ erhöhte eine mögliche Dysphagie oder Odynophagie das Risiko eine Anämie zu entwickeln.

Zudem wurde bei Männern ein negativer Einfluss von niedrigen Hämoglobinkonzentration auf lokoregionale Rezidive mit einer Odds Ratio von 2,09 (95% KI: 0,52 – 8,36) bei Patienten nach Radiochemotherapie aufgezeigt (Platek et al. 2011).

## 4.4 Therapieregime

Die Effektivität einer intensiven Behandlung wurde verifiziert (Vermorken et al. 2007, Bonner et al. 2010, Bonner et al. 2006, Cooper et al. 2004, Bernier et al. 2004). Inwiefern ein Patient von einer aggressiven Behandlung profitiert, hängt von dessen Risikoprofil ab (Pignon et al. 2009).

Die Komorbidität der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann die Therapieentscheidung beeinflussen. Dies wurde in der Studie von Baijal et al. (2012) untersucht. Dabei wurde ein Therapieplan hinsichtlich der Tumorlokalisation und des -stadiums, des Alter und des Allgemeinzustands der Patienten sowie deren Begleiterkrankungen erfasst. Auch der erwartete Therapieerfolg und ästhetische Parameter wurden im Vordergrund betrachtet. Demgegenüber wurde ein evidenzbasierter Therapieplan ohne Beachtung der Komorbidität erstellt. Der Einfluss der Begleiterkrankungen stellte sich wie folgt heraus: 69,5% der Patienten erhielten dieselbe Therapie. Bei 30,5% änderte die Komorbidität die Therapieentscheidung. Das Vorhandensein erhöhter Komorbidität schließt eine aggressive Therapie des Kopf-Hals-Tumors insbesondere bei jüngeren Patienten nicht aus. Dafür sollte ein enges und frühes Monitoring der erhöhten Rate an Therapie-assoziierten Komplikationen erfolgen. Um zu einer individualisierten Therapieentscheidung zu gelangen, sollte auch die psychologische Verfassung der Patienten berücksichtigt werden. Kopf-Hals-Tumor-Patienten, die eine intensivere Therapie bekommen, erleben häufig eine geringere Lebensqualität durch die unerwünschten Nebenwirkungen (Schwam et al. 2015). Oftmals würde eine palliative Behandlungsstrategie die Lebensqualität der Patienten verbessern (Habbous et al. 2014).

### 4.4.1 Operation

Die Entscheidung zur Operation wurde in dieser Studie bei Patienten mit Begleiterkrankungen signifikant seltener getroffen. Bei nicht operierten Kopf-Hals-Tumor-Patienten stieg in der multivariablen Analyse das Sterberisiko um ca. 73,5%. Tumoroperierte Patienten hatten ein deutlich besseres 5-JÜ. Auch jüngere Patienten unter 50

Jahren wurden bei gesteigerten Komorbiditäts-Werten ( $CCI \geq 2$ ) signifikant seltener operiert ( $p=0,028$ ). Guntinas-Lichius et al. (2010) errechneten in einer multivariaten Cox Regression bei Thüringer Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine Hazard Ratio bei operierten von 0,57 (95% KI: 0,50 - 0,64) im Vergleich zu nicht operierten. Ähnliche Werte erreichten dahingehend Sanabria et al. (2007b) mit  $HR=0,64$  (95% KI: 0,46 – 0,90).

Komorbidität verursacht unterschiedliche postoperative Komplikationen. Homma et al. (2010) gaben zu bedenken, dass bei Patienten mit Hypopharynx Tumoren und moderater oder schwerer Komorbidität eine radikale Operation eine bessere Option als eine Radiochemotherapie darstellt. Generell werden komorbiden Patienten weniger aggressive Prozeduren als kurative Therapie empfohlen. Ist eine chirurgische Therapie auf Grund von Begleiterkrankungen nicht möglich, wird eine alternative Radiotherapie empfohlen (Boje 2014). Respiratorische Erkrankungen sind signifikante Prädiktoren für postoperative Wundinfektionen und Pneumonien. Bei Pharynx Tumoren (Peters et al. 2011b) und Larynx Tumoren (Peters et al. 2011a) stellte die Komorbidität keinen Prädiktor für postoperative Komplikationen dar. Jüngere Patienten neigten eher zu Wundinfektionen und ältere häufiger zu kardiovaskulären und pulmonalen Komplikationen (Derks et al. 2005a).

Ein elementarer Einflussfaktor auf postoperative Schwierigkeiten ist die Dauer der Anästhesie. Eine Operation von mehr als 6 Stunden erhöht das Risiko mit einer Odds Ratio von 7,75 (Ferrier et al. 2005). Zudem wurde der unabhängige Zusammenhang zwischen postoperativen Komplikationen und fortgeschrittenem Tumorstadium sowie Drogenmissbrauch festgestellt. Das Alter hatte laut Peters et al. (2014) auf postoperative Komplikationen keine Auswirkung. Lediglich bei Patienten älter als 80 Jahre wurden häufiger kardiopulmonale und neurologische Komplikationen dokumentiert.

Bei komplexer Chirurgie, wie freien oder lokalen Lappenplastiken als auch Mandibulo- oder Laryngektomie wurden mehr Komplikationen als bei weniger intensivem

Vorgehen verzeichnet (Peters et al. 2014). Diabetes mellitus und COPD wirkten sich signifikant negativ auf das Überleben der Lappenplastik aus, Hypertonie und Herzerkrankungen hatten diesbezüglich keinen Effekt (Hwang et al. 2016).

#### 4.4.2 Radiotherapie

Patienten mit Begleiterkrankungen haben dieselben Vorteile von einer Radiotherapie, wie Patienten ohne Komorbidität (Boje et al. 2014). Infolgedessen erhielten in der hier vorliegenden Analyse Patienten mit höheren Komorbiditäts-Werten häufiger Radiotherapie. Dies resultiert daraus, dass die Komorbidität für Radiotherapie im Gegensatz zu anderen Therapievarianten keine Einschränkung darstellt. Insgesamt 73,4% aller Patienten wurden bestrahlt. In der multivariablen Analyse wurde Erkrankten, die nicht bestrahlt wurden eine circa 90% erhöhte Gefahr zu sterben zu Teil. Patienten des Kollektivs ohne Fernmetastasen, die nicht bestrahlt wurden, hatten eine HR von 1,87 (95% KI: 1.253 – 2.790) (Gollnitz et al. 2016). Eine aktuelle Richtlinie für Oropharynx Tumoren von Sher et al. (2017) empfiehlt Patienten im Stadium IVA-B, die eine definitive Radiotherapie erhalten haben und nicht für eine systemische Therapie geeignet sind, die fraktionierte Bestrahlung. Eine weitere Möglichkeit bei Erkrankten im Stadium T3, die keine Chemotherapie erhalten können, besteht in der hyperfraktionierte oder akzelerierten Bestrahlung. Die akzelerierte Bestrahlung erreichte verglichen mit der konventionellen Bestrahlung bei Boje et al. (2014) besserer Ergebnisse (HR=0,78 (95% KI: 0,73 – 0.83)). Die therapeutische Alternative zur fraktionierten Bestrahlung für lokal fortgeschrittene Kopf-Hals-Tumoren liegt in der gleichzeitigen Radiochemotherapie. Auch wenn alle Patienten unabhängig der Begleiterkrankungen eine Bestrahlung erhalten können, ist es essentiell den Tumor und die Komorbidität multidisziplinär zu therapieren (Boje 2014).

#### 4.4.3 Chemotherapie

Während die Tumorstadien I und II kurativ alleinig mit Operation oder Radiatio therapiert werden können, liegt die Herausforderung bei Patienten in den fortgeschrittenen

Stadien III und IV. In diesen Stadien hatten 80,7% der Patienten eine erhöhte Komorbidität ( $CCI-T \geq 2$ ). Erkrankte, die eine Chemotherapie erhielten, zeigten einen signifikanten Zusammenhang zu gesteigerter Komorbidität. Insgesamt wurden 42,7% des Patientenkollektivs kombiniert oder alleinig mit Chemotherapie behandelt. Dies hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko und verringerte die Überlebenswahrscheinlichkeit leicht. Ältere komorbide Erkrankte durchliefen seltener eine Chemotherapie. Laut Sanabria et al. (2007b) hatten Patienten mit Radio-Chemotherapie eine Hazard Ratio von 1,42 (95% KI: 1,02 – 1,96). Kallogjeri et al. (2014) sprachen von einer HR bei Chemotherapie von 1,83 (95% KI: 1,68 – 2,00). Boje (2014) belegte, dass bei gesunden Patienten das Überleben durch Chemotherapie verbessert war.

Das Therapiekonzept kann nicht angewandt werden, wenn verschiedene Begleiterkrankungen vorliegen (Yates 2001, Boje 2014). Bei eingeschränkter Nierenfunktion stellen Carboplatin und 5-FU oder Mitomycin eine gute Alternative zu Cisplatin dar. Patienten, die keine hohen Cisplatin Dosen vertragen, können mit dem Medikament in geringerer Dosierung mit guten Ergebnissen behandelt werden (Ghosh-Laskar et al. 2016).

#### 4.4.4 Cetuximab

Cetuximab wurde in dieser Studie signifikant häufiger bei Patienten mit gesteigerter Komorbidität und im fortgeschrittenen Tumorstadium verabreicht. 15,3% der Patienten erhielten den monoklonalen Antikörper. Davon wiesen 91,2% eine gesteigerte Komorbidität auf und 94,3% waren im UICC-Stadium III oder IV. Erkrankte, die nicht auf die Einnahme von Cetuximab angewiesen waren, hatten eine circa 68% bessere Prognose.



## 4.5 Der prognostische Faktor des Alters und die Behandlung von älteren Patienten

Es existiert keine präzise Altersgrenze zur Definition für „ältere Patienten“. In dieser Arbeit waren 39,4% der Patienten  $\geq 70$  Jahre alt. Aufgrund der demografischen Entwicklung weltweit und dem Altersprofil von Kopf-Hals-Tumor-Patienten ist zukünftig ein Anstieg an derartigen Krankheitsfällen und eine Zunahme der Komorbidität zu erwarten. Bis zum Jahr 2060 wird in Deutschland die Lebenserwartung der Männer um 8 Jahre und die der Frauen um 7 Jahre steigen. Es wird angenommen, dass sich der Anteil der Patienten mit einem Alter über 65 Jahren in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bis zum Jahr 2030 verdoppeln wird (Weissenborn et al. 2016). Ältere Patienten mit Kopf-Hals-Tumor bilden eine sehr heterogene Gruppe, das biologische Alter kann sich zum Teil erheblich vom chronologischen Alter unterscheiden.

Die Komorbidität steigt mit dem Alter an (Boje et al. 2013). Diese Tatsache konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (3.2.4 Altersspezifische Verteilung der Komorbidität). Während die Komorbidität im Alter von 50-59,9 Jahren bei 39,1% lag, erhöhte sie sich in der folgenden Lebensdekade auf 52,5%. Die Inzidenz der Komorbidität bei Patienten über 70 Jahren lag bei 66%. Sanabria et al. (2007b) beschrieben in dieser Altersklasse Komorbiditäts-Werte von 75%.

Piccirillo (2000) errechnete, ein ausgeprägtes Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit erhöhtem Alter und dem gleichzeitigen Vorliegen von mittlerer oder schwerer Komorbidität. Dies wurde in der vorliegenden Studie durch den ACCI-Index überprüft. Ab einem Wert von  $ACCI=6$  lag ein signifikant gesteigertes Sterberisiko vor (2,41-fach). Auf Patienten mit  $ACCI$ -Werten  $\geq 9$  kam ein 5,67-fach erhöhtes Risiko zu. Dies ist vergleichbar mit dem unabhängigen Risiko, welches Tumorpatienten im UICC-Stadium III innehaben. Dennoch beschrieben Paleri et al. (2010) den Einfluss der Komorbidität auf das Überleben bei jüngeren Patienten als größer im Vergleich zu älteren. Diverse Autoren sehen einen Einfluss von schwerer Komorbidität auf das Auftreten von therapeutischen Komplikationen bei älteren Patienten (Derks et al.

2005a, Sanabria et al. 2008, Borggreven et al. 2003, Boruk et al. 2005, Peters et al. 2014). Patienten mit erhöhter Komorbidität sind häufiger oder schwerer von Therapie-assoziierten Toxizität betroffen. Insofern sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit und der Therapieerfolg, wenn Patienten eine intensivere Therapie bekommen, als angemessen (VanderWalde et al. 2013).

Ältere Patienten hatten in dieser Studie eine signifikant verringerte Überlebenswahrscheinlichkeit. Patienten unter 60,3 Jahren (Altersmedian) wurde eine 5-JÜ von 70% und älteren von 63% zuteil. Patienten derselben Kohorte mit ausschließlich Fernmetastasen erzielten leicht gesteigerte Werte: Jüngere Erkrankte erreichten eine 5-JÜ von 74,3% und ältere von 67,2% (Gollnitz et al. 2016).

Um den prognostischen Effekt des Alters unabhängig bewerten zu können, ist die Erfassung und Ausblendung der Komorbidität bei älteren Patienten zu empfehlen. Dies geschah mittels einer multivariablen Analyse. Auf Erkrankte mit 60-69,9 Jahren traf ein 1,53-fach gesteigertes Sterberisiko zu. Selbiges Risiko traf auf Patienten von 70-79,9 Jahren zu. Sanabria et al. (2007b) errechnete bei gleichaltrigen Patienten ein um 1,42-fach erhöhtes Risiko zu sterben. Patienten der vorliegenden Studie, die älter als 80 Jahre waren, hatten ein 2,65-fach gesteigertes Sterberisiko.

Andere Studien errechneten ebenfalls einen unabhängigen Einfluss des Alters (Piccirillo et al. 2002, Hall et al. 2002). Fortgeschrittenes Alter wurde als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen identifiziert (Buitelaar et al. 2006). Patienten über 80 Jahre zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für kardio-pulmonale und neurologische Zwischenfälle im Rahmen der Therapie des Kopf-Hals-Tumors (Peters et al. 2014).

Die Behandlung älterer Patienten verläuft oft nicht standardisiert (Derks et al. 2005b, Pignon und Scalliet 1998). Tumorpatienten, die potentiell kurativ behandelt werden könnten, erhalten vielfach eine weniger aggressive Behandlung. (Derks et al. 2005a, Pignon et al. 2009). Ältere Patienten wurden mit reduzierter Intensität und somit mit schlechterem Outcome behandelt als jüngere im vergleichbaren Tumorstadium (Baikal

et al. 2012). Grenman et al. (2010) belegten, ältere anderweitig gesunde Tumorpatienten sollten genau so intensiv behandelt werden, wie jüngere. Eine nicht standardisierte Therapie wird vorrangig verheirateten Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium sowie Patienten mit funktioneller Beeinträchtigung zuteil. Das Abweichen von angemessenen Therapieregimen führt jedoch zu einer verschlechterten Prognose und Lebensqualität der Patienten (de Graeff et al. 2000).

Bei der Mehrzahl der Patienten wird der Kopf-Hals-Tumor im fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Dies erfordert häufig eine multimodale Therapie. Als Hauptgrund für eine Veränderung der Standard-Therapie wurden laut Sanabria et al. (2007a) erhöhte Komorbidität-Werte genannt. Doch auch unabhängig vom Tumorstadium und der körperlichen Verfassung erhalten ältere Patienten häufiger eine Mono- als eine Kombinationstherapie (Derks et al. 2005a). Ärzte neigen dazu das Alter und die damit zusammenhängenden Behandlungsprobleme zu überschätzen (VanderWalde et al. 2013).

Es gibt für die Therapie von älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren keine klaren Richtlinien, denn fortgeschrittenes Alter stellt in klinischen Analysen oft ein Ausschlusskriterium dar. Somit sind ältere Patienten häufig unterrepräsentiert, obwohl deren Bereitschaft an Studien teilzunehmen nicht gemindert ist (Teymoortash et al. 2016).

Bei der Therapieplanung sollte das Risikoprofil der älteren Patienten mit dem Ziel der Balance zwischen kurativer Intention und dem Risiko der Komorbiditäten betrachtet werden (Ortholan et al. 2011). Diese Balance zwischen einer zu aggressiven Therapie und therapeutischem Nihilismus im Alter sollte auch den Patientenwunsch mitberücksichtigen.

#### **4.5.1 Operation**

Die Angst vor schweren postoperativen Komplikationen bei älteren, gegebenenfalls multimorbiden Patienten veranlasst Ärzte eher zu einer nicht-chirurgischen Therapie und wenn operiert wird, dann weniger extensiv (Datema et al. 2010, Boje et al. 2013,

Piccirillo et al. 2004b, Reid et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit unterzogen sich ältere Patienten weniger häufig einer chirurgischen Therapie als jüngere. Ebenso wurden Patienten im fortgeschrittenem Alter ( $\geq 70$  Jahre) mit wenig Komorbidität ( $CCI \leq 2$ ) signifikant seltener operiert.

Nach einer gezielten Auswahl ist auch bei älteren Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren eine extensive Chirurgie möglich (Teymoortash et al. 2016, Boruk et al. 2005). Die Metaanalyse von VanderWalde et al. (2013) bestätigte älteren operierten Patienten keine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren als jüngeren. Die Komorbidität stellt keine Kontraindikation für eine radikale chirurgische Therapie und komplexe Rekonstruktionen dar, sofern sie kompensiert werden kann (Sanabria et al. 2007b).

Hinsichtlich der mikrovaskulären Lappenplastiken zeigten Patienten mit höherem chronologischen Alter gleiche Erfolgsraten wie jüngere Erkrankte. Es wurden keine erhöhte Mortalität oder Komplikationen festgestellt (Peters et al. 2014). Lediglich ältere Patienten mit schweren chronischem Diabetes sollten von freien Lappenoperationen ausgeschlossen werden (Shestak et al. 1992, Hwang et al. 2016).

Die Metaanalyse von VanderWalde et al. (2013) als auch Milet et al. (2010) fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und postoperativen Komplikationen. Borggreven et al. (2003) bestätigte, dass nicht das Alter, sondern die Komorbidität einen wichtigen Prädiktor für Komplikationen darstellt. Solange keine erhöhte Komorbidität vorliege, könne auch bei älteren Patienten eine radikale operative Therapie vorgenommen werden (Derks et al. 2005a).

Polanczyk et al. (2001) beschrieben hingegen bei älteren Patienten generell mehr postoperative Komplikationen als bei jüngeren. Andere Autoren meinten diese Ergebnisse resultierten aus den Begleiterkrankungen und nicht aus dem Alter selbst (Grenman et al. 2010, Derks et al. 2005a, Derks et al. 2005b). Beausang et al. (2003) gaben zu bedenken, dass auch in Abwesenheit von Komorbidität bei älteren Patienten alle Organsysteme einem Alterungsprozess unterworfen sind. Das Alter sollte

demnach bei Lappenplastiken als Risikofaktor bewertet werden sollte. Auch auf Grund der möglicherweise langen Einwirkzeit der Alkohol- bzw. Nikotinnoxen bei älteren Patienten kann der Therapieerfolg beeinträchtigt sein.

#### 4.5.2 Radiotherapie

Oft wird bei älteren Patienten die Radiatio der chirurgischen Therapie vorgezogen. Zur Radiotherapie existiert keine Altersbeschränkung bei Kopf-Hals-Tumoren. Sie ist auch bei älteren Patienten machbar und effektiv und hat denselben Effekt wie bei jüngeren Patienten (Teymoortash et al. 2016, Derks et al. 2005a). Trotzdem wurden ältere Erkrankte in dieser Studie signifikant seltener bestrahlt als jüngere. Patienten über 70 Jahre mit erhöhten Komorbiditäts-Werten ( $CCI-T \geq 2$ ) wurden hingegen signifikant häufiger als jüngere Patienten mit alleiniger Bestrahlung therapiert.

Laut Bourhis et al. (2006) profitieren Patienten über 70 Jahren nicht mehr von hyperfraktionierter Radiotherapie verglichen mit konventioneller Bestrahlung ( $HR=1,08$ ). Bei dieser Aussage wurde die Komorbidität nicht mit untersucht. Pignon und Scalliet (1998) bekräftigten, dass ältere Patienten insgesamt keine verringerte Strahlendosis erhalten sollten und bei gesteigertem Alter nicht ausschließlich kurativ mit Radiatio therapiert werden sollten. Eine Operation sollte, wenn möglich einer Zweitbestrahlung vorgezogen werden (VanderWalde et al. 2013).

Hinsichtlich der Früh- und Spättoxizität oder des Gewichtsverlusts nach Radiotherapie wurden keine Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten gefunden. Studien belegen bei älteren Patienten häufiger Mukositis als bei jüngeren und vermehrt unplanmäßige Therapieabbrüche. Andere Arbeitsgruppen konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen (Huang et al. 2011).

#### 4.5.3 Chemotherapie

Pignon et al. (2009) veröffentlichten eine Meta-Analyse in der kein Vorteil einer Chemotherapie für ältere Patienten mit Kopf-Hals-Tumor gefunden wurde. Die Studie hatte jedoch einige Defizite inne: Die Komorbidität wurde nur bei 30% aller Studien

erfasst, lediglich 4% der Patienten waren über 71 Jahre alt und die Chemotherapie-induzierten Todesfälle wurden nicht untersucht. Zwei weitere Studien, die retrospektiv die Ergebnisse jüngere und ältere Patienten mit Chemotherapie verglichen, kamen zu gegensätzlichen Aussagen. Nguyen et al. (2012) vermerkte keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit hinsichtlich des Alters der Patienten. Merlano et al. (2012) errechnete ein verringertes OS bei Patienten über 65 Jahre (VanderWalde et al. 2013). Eine Intensivierung der Therapie mittels Chemo- oder Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit erhöhter Komorbidität sorgfältig geprüft und nur bei absoluter Notwendigkeit angewandt werden.

VanderWalde et al. (2013) fanden hinsichtlich der Toxizität der Chemotherapie bei ältere Patienten schwerere Komplikationen in Kombination mit Radiotherapie. Mehr ungeplante Krankenhausaufenthalte, mehr Myelosuppression, eine gesteigerte Infektanfälligkeit und verlängerte Perioden mit Magensonde im Vergleich zu jüngeren Patienten wurden unter Chemotherapie beobachtet. Doch generell kann auch diese Behandlung bei älteren Patienten in Betracht gezogen werden.

#### **4.5.4 Cetuximab**

Cetuximab erzielte bei jüngeren Patienten verbesserte Ergebnisse in Kombination mit Radiotherapie als Bestrahlung allein (Bonner et al. 2010). Aus diesen Ergebnissen kann nicht auf ältere Patienten geschlossen werden. Momentan existieren keine altersspezifischen Richtlinien zur Bewertung von Cetuximab. Dass das Medikament weniger akute Toxizität als eine Platin-basierte Chemotherapie hervorruft, konnte nicht eindeutig belegt werden. In der vorliegenden Studie erhielten ältere Patienten signifikant seltener Cetuximab ( $p=0,003$ ).

### **4.6 Andere Faktoren für gesteigerte Mortalität**

Piccirillo (2000) errechnete, dass das 2-JÜ neben der Schwere der Komorbidität und dem TNM-Status auch von dem Alter und der Rasse der Patienten abhängig war. Rose

et al. (2011) plädierten dafür neben der Komorbidität noch andere Risikofaktoren in die Betrachtung einbeziehen. Somit kann der Erfolg einer intensiven Therapie umfassender abgeschätzt bzw. Vorteile von verschiedenen Behandlungsoptionen abgewogen werden. Risikofaktoren sehen die Autoren beispielsweise im Alter, männlichem Geschlecht, unverheirateten Patienten, der Lokalisation des Tumors, dem sozioökonomischen Status und bei Patienten, die keine Operation erhalten. Okuyemi et al. (2014) erachten neben der Komorbidität das Alter, die Tumorgroße, den Differenzierungsgrad, den Lymphknotenstatus, das extrakapsuläre sowie perineurales Wachstum des Tumors, den Resektionsstatus und das Vorliegen okkultter Metastasen als prognostisch entscheidend. Hinsichtlich des Alters sollten zudem verschiedene Faktoren, wie der Bewegungs-, Ernährungs-, und geistiger Zustand mit in Betracht gezogen werden.

#### **4.7 Ausblick**

Die Erfassung der Komorbidität sollte insgesamt großflächig in der Dokumentation des Gesundheitssystems etabliert werden. Darüber hinaus wird empfohlen, sie vor und nach der Diagnose zu erfassen, um genauere prognostische Informationen zu generieren und um die Aus- und Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie besser bewerten zu können (Yung und Piccirillo 2008). Kalkulationsprogramme, die eine schnelle und akkurate Berechnung des CCI oder ACCI vornehmen können, wären dabei hilfreich. Diese Informationen könnten direkt zu den Tumorregistern weitergeleitet werden (Hall et al. 2004). Die Erfassung der Komorbidität könnte mittels eines Fragebogens, der von den Patienten selbst ausgefüllt wird, realisiert werden. Dies wäre ein einfaches und effektives Instrument, um den Zugang zu den Daten der Komorbidität zu erhalten (Habbous et al. 2013). Mukerji et al. (2007) gaben diesbezüglich zu bedenken, dass bei der Selbstauskunft durch den Patienten, insbesondere bei multimorbiden Tumorkranken die Komorbidität unterrepräsentiert dargestellt sein würde.

Die TNM-Klassifikation ist primär ein anatomisches Prognoseinstrument, sie erfasst nicht das biologische Verhalten des Tumors oder persönliche prognostische Faktoren. Wenn die Komorbidität zu der TNM-Klassifikation ergänzen werden würde, könnten die Patienten verlässlicher in verschiedene heterogene prognostische Gruppen unterteilt werden und die Behandlung somit effektiver erfolgen. Das Gesamtüberleben der Patienten könnte somit optimiert werden (Singh et al. 1998, Ribeiro et al. 2000, Terhaard et al. 2008). Dies würde zudem eine genauere Beurteilung der Wirksamkeit möglicher Behandlungsstrategien erlauben. Beispielsweise könnte der Behandlungserfolg bei Patienten, die operiert oder mit Radiochemotherapie behandelt wurden, besser identifiziert werden (Piccirillo 2000).

Überlegenswert wäre es in zukünftigen prospektiven multivariablen Analysen die Fragestellung zu evaluieren, inwieweit eine Abweichung der Standard-Therapie oder die Komorbidität selbst das Gesamtüberleben beeinträchtigt.

#### **4.8 Methodendiskussion**

Die Gesundheitsversorgung von Kopf-Hals-Tumoren kann in Thüringen auf eine gute etablierte multidisziplinäre Struktur und Tumorregistrierung zurückgreifen. Die onkologischen Daten dieser Patienten werden auf datenschutzrechtlicher Grundlage von den Tumorzentren verwaltet und vereinigt. Die im Rahmen dieser Studie erfassten Informationen, unter anderem jene zur Komorbidität, wurden zu denen der Tumordatenbank ergänzt. Dabei war eine Erhebung der Daten bei nahezu allen Parametern und Patienten möglich. Die vorhandenen Angaben der Datenbank (Tabelle 1) waren ebenfalls nahezu vollständig und zuverlässig. Es existieren nur wenige aktuelle und vergleichbare epidemiologische populationsbezogene Studien hinsichtlich der Komorbidität auf das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Nur einzelne berücksichtigten die Laborwerte Hämoglobin und Hämatokrit und betrachteten die Risikofaktoren Alkohol und Nikotin.



Die Komorbidität in Form des CCI direkt aus den Akten zu erfassen, ermöglicht eine genauere und aussagekräftigere Beurteilung der Gesamtgesundheitssituation, als diese mittels ICD-System abzufragen. Das erklärt sich daraus, dass die Software zur Abrechnung programmiert wurde und nicht in jedem Fall akkurat die pathophysiologische Situation des Patienten widerspiegelt (Kieszak et al. 1999, Malenka et al. 1994).

Die vorliegende Studie erfasste alle Lokalisationen des Tumors im Kopf-Hals-Bereich und alle gängigen Behandlungsstrategien. Das führt zu einer zusammenfassenden und breiten epidemiologischen Analyse, aber limitiert die präzise Aussagekraft hinsichtlich einzelner Lokalisationen oder Behandlungsformen.

Die Daten aus den Jahren 2009 – 2011 wurden retrospektiv erhoben. Es lag keine einheitliche Therapie der Patienten vor, wie dies mit einer prospektiven Studie möglich gewesen wäre. Weder die Daten der Tumorregister noch die der Krankenakten ließen genaue Rückschlüsse auf den Prozess der Therapieentscheidungen zu. Dahingehend blieb unklar inwieweit die Komorbidität zur Therapieentscheidung beeinflusste. Die Genauigkeit der Berechnung der Komorbiditäts-Werte zu Diagnosebeginn ist abhängig von der Vollständigkeit und Sorgfalt der vorliegenden Aufzeichnungen. Möglicherweise wurde die Komorbidität unterschätzt in den Akten erfasst. Die Dokumentation der Risikofaktoren Alkohol und Nikotin erfolgte eventuell an den verschiedenen Kliniken mit unterschiedlichen Maßstäben. Auf Grund mangelnden Dokumentation des HPV-Status in den Akten und des retrospektiven Charakters der Arbeit und war es nicht möglich Angaben dahingehend zu eruieren. Auch die therapieinduzierte Toxizität in Relation mit eventuellen Vorerkrankungen blieb unbeleuchtet. Zudem wurde nicht näher zwischen den Todesursachen unterschieden. Tumorrezidive wurden nicht erfasst, sondern das Gesamtüberleben, da das das wichtigste Ergebnis für den Patienten darstellt. Diese Limitationen beeinträchtigen jedoch nicht die Aussagekraft der Arbeit.

## 5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit stellt die erste deutsche epidemiologische Studie dar, die die Komorbidität von Kopf-Hals-Tumor-Patienten beleuchtet. Sie bekräftigt anhand populationsbezogener Ergebnisse, dass der Komorbidität eine angemessene Wertigkeit im klinischen Alltag und in den Tumorregistern bzw. -datenbanken zukommen sollte. Jeder der vier analysierten Indizes stellte sich als valide heraus. Der CCI und der ACCI waren schnell zu erfassen und wären gut im klinischen Alltag einsetzbar. Es wäre zudem lohnenswert in einer weiteren Studie zu überprüfen, ob eine Ergänzung der Anämie im Komorbiditäts-Score die Aussagekraft eines der Indices verbessern würde.

Der Vergleich mit anderen Studien gestaltete sich schwierig, da in vorausgegangenen Arbeiten zum Teil andere Komorbiditäts-Indizes sowie unterschiedliche und sehr variable Tumorlokalisationen und Therapieregime bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten in krankenhausbezogenen Analysen untersucht wurden. Um die Rolle der Komorbidität als prognostischen Faktor zu untermauern, bedarf es weiterer populationsbezogene Studien, die die Prävalenz der Komorbidität weltweit transparenter aufzeigen.

Die Komorbidität von Thüringer Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor ist mit 46,8% verhältnismäßig hoch. Die Studie legte dabei die Korrelation zwischen den fortgeschrittenen Tumor-Stadien III + IV und gesteigerter Komorbidität dar. Höhere UICC-Stadien würden eigentlich häufig eine multimodale Kombinationstherapie benötigen, deren Durchführung jedoch durch die Begleiterkrankungen und möglichen daraus resultierende Komplikationen limitiert war.

Auffällig war in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen positiver Nikotin- und Alkoholanamnese der Patienten und der Prävalenz der Komorbidität sowie einer daraus resultierenden beeinträchtigten Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies unterstreicht die Bedeutung dieser Faktoren nicht nur als Risikofaktor, sondern auch als Faktor für Komorbidität und das weitere Überleben der Patienten nach der Therapie.

Die Komorbidität erhöhte sich zusätzlich mit steigendem Alter. Auf Grund der demographischen Entwicklung wird die Anzahl älterer Patienten in Zukunft zunehmen und somit auch die Komorbidität. Insbesondere eine Demenz-Erkrankung steigerte das Risiko zu sterben erheblich. Hinsichtlich der Therapie sollte allerdings weniger das biologische Alter entscheidend sein, sondern explizit zwischen komorbiden und anderweitig gesunden älteren Tumorpatienten differenziert werden. Eine zukünftige standardisierte Therapiestratifizierung auch nach der Komorbidität wäre wünschenswert. In jedem Fall sollte die Therapieentscheidung eine individuelle Balance zwischen kurativer Intention, der Komorbidität und damit einhergehenden Einschränkungen sowie Tumor- und Patientenparametern, wie Alter und Risikofaktoren darstellen.

Insgesamt wäre zum Beispiel auch zu empfehlen die Komorbidität zur TNM-Klassifikation zu ergänzen. Somit könnte deren prognostische Aussagekraft gesteigert werden und eine genauere Beurteilung der Wirksamkeit möglicher Behandlungsstrategien erfolgen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Alho OP, Hannula K, Luukkala A, Teppo H, Koivunen P, Kantola S. 2007. Differential prognostic impact of comorbidity in head and neck cancer. *Head Neck*, 29 (10):913-918.
- Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, Ebrahimi A, Clark JR, Kreppel M, Zoller J, Fridman E, Bolzoni VA, Shah JP, Binenbaum Y, Patel SG, Gil Z, International Consortium for Outcome Research in H, Neck C. 2013. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer*, 119 (24):4242-4248.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Westra WH, Chung CH, Jordan RC, Lu C, Kim H, Axelrod R, Silverman CC, Redmond KP, Gillison ML. 2010. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 363 (1):24-35.
- Ankola AA, Smith RV, Burk RD, Prystowsky MB, Sarta C, Schlecht NF. 2013. Comorbidity, human papillomavirus infection and head and neck cancer survival in an ethnically diverse population. *Oral Oncol*, 49 (9):911-917.
- Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, Rosen FR, Jovanovic B, Vokes EE. 2004. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res*, 10 (6):1956-1962.
- Baijal G, Gupta T, Hotwani C, Laskar SG, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal JP. 2012. Impact of comorbidity on therapeutic decision-making in head and neck cancer: audit from a comprehensive cancer center in India. *Head Neck*, 34 (9):1251-1254.
- Bannay A, Chaignot C, Blotiere PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. 2016. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*, 54 (2):188-194.
- Beausang ES, Ang EE, Lipa JE, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Neligan PC. 2003. Microvascular free tissue transfer in elderly patients: the Toronto experience. *Head Neck*, 25 (7):549-553.
- Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. 2005. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*, 27 (10):843-850.
- Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van

- Glabbeke M, European Organization for R, Treatment of Cancer T. 2004. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350 (19):1945-1952.
- Boffetta P, Hashibe M. 2006. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*, 7 (2):149-156.
- Boje CR. 2014. Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review. *Radiother Oncol*, 110 (1):81-90.
- Boje CR, Dalton SO, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, Andersen LJ, Overgaard J. 2014. Evaluation of comorbidity in 9388 head and neck cancer patients: a national cohort study from the DAHANCA database. *Radiother Oncol*, 110 (1):91-97.
- Boje CR, Dalton SO, Gronborg TK, Primdahl H, Kristensen CA, Andersen E, Johansen J, Andersen LJ, Overgaard J. 2013. The impact of comorbidity on outcome in 12 623 Danish head and neck cancer patients: a population based study from the DAHANCA database. *Acta Oncol*, 52 (2):285-293.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. 2010. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 11 (1):21-28.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. 2006. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 354 (6):567-578.
- Borggreven PA, Kuik DJ, Quak JJ, de Bree R, Snow GB, Leemans CR. 2003. Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. *Head Neck*, 25 (10):808-815.
- Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har-El G. 2005. Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131 (7):605-609.
- Bose P, Brockton NT, Dort JC. 2013. Head and neck cancer: from anatomy to biology. *Int J Cancer*, 133 (9):2013-2023.
- Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, O'Sullivan B, Dobrowsky W, Hliniak A, Skladowski K, Hay JH, Pinto LH, Fallai C, Fu KK, Sylvester R, Pignon JP, Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of H, neck Collaborative G. 2006. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet*, 368 (9538):843-854.

- Buitelaar DR, Balm AJ, Antonini N, van Tinteren H, Huitink JM. 2006. Cardiovascular and respiratory complications after major head and neck surgery. *Head Neck*, 28 (7):595-602.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. 1994. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*, 47 (11):1245-1251.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40 (5):373-383.
- Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnet MC, Daures JP, Pujol JL, onco LRhn. 2005. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer*, 93 (10):1098-1105.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK, Radiation Therapy Oncology Group I. 2004. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350 (19):1937-1944.
- Daly T, Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q. 2003. The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol*, 68 (2):113-122.
- Datema FR, Ferrier MB, van der Schroeffer MP, Baatenburg de Jong RJ. 2010. Impact of comorbidity on short-term mortality and overall survival of head and neck cancer patients. *Head Neck*, 32 (6):728-736.
- de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. 2000. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck*, 22 (4):398-407.
- Deneuve S, Tan HK, Eghiaian A, Temam S. 2011. Management and outcome of head and neck squamous cell carcinomas in obese patients. *Oral Oncol*, 47 (7):631-635.
- Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ. 2005a. Elderly patients with head and neck cancer: the influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 13 (2):92-96.
- Derks W, de Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. 2005b. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 262 (1):21-26.
- Eskiizmir G, Tanyeri Toker G, Celik O, Gunhan K, Tan A, Ellidokuz H. 2017. Predictive and prognostic factors for patients with locoregionally advanced

- laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274 (3):1701-1711.
- Fanidi A, Muller DC, Midttun O, Ueland PM, Vollset SE, Relton C, Vineis P, Weiderpass E, Skeie G, Brustad M, Palli D, Tumino R, Grioni S, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M, Cadeau C, Huerta JM, Sanchez MJ, Agudo A, Lasheras C, Quiros JR, Chamosa S, Riboli E, Travis RC, Ward H, Murphy N, Khaw KT, Trichopoulou A, Lagiou P, Papatesta EM, Boeing H, Kuehn T, Katzke V, Steffen A, Johansson A, Brennan P, Johansson M. 2016. Circulating vitamin D in relation to cancer incidence and survival of the head and neck and oesophagus in the EPIC cohort. *Sci Rep*, 6:36017.
- Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. 2005. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131 (1):27-32.
- Genther DJ, Gourin CG. 2015. Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly. *Head Neck*, 37 (5):685-693.
- Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T, Budrukhar A, Murthy V, Sengar M, Chaukar D, Pai P, Chaturvedi P, D'Cruz A, Agarwal J. 2016. Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial. *Head Neck*, 38 (2):202-207.
- Glombitza F, Guntinas-Lichius O, Petersen I. 2010. HPV status in head and neck tumors. *Pathol Res Pract*, 206 (4):229-234.
- Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, Westra WH, Cohen Y, Koch WM, Sidransky D, Califano JA. 2004. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope*, 114 (6):1027-1031.
- Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, Schoenberg JB, Austin DF, Preston-Martin S, Winn DM, Bernstein L, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr. 1994. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 30B (5):319-322.
- Gollnitz I, Inhestern J, Wendt TG, Buentzel J, Esser D, Boger D, Mueller AH, Piesold JU, Schultze-Mosgau S, Eigendorff E, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O. 2016. Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. *Cancer Med*, 5 (11):3260-3271.
- Grenman R, Chevalier D, Gregoire V, Myers E, Rogers S. 2010. Treatment of head and neck cancer in the elderly: European Consensus (panel 6) at the EUFOS Congress in Vienna 2007. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267 (10):1619-1621.
- Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, Schultze-Mosgau S, Altendorf-Hofmann A. 2010. Head and neck cancer in Germany: a

- site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136 (1):55-63.
- Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, Muller A, Schultze-Mosgau S, Schlattmann P, Schmalenberg H. 2014. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncol*, 50 (12):1157-1164.
- Habbous S, Harland LT, La Delfa A, Fadhel E, Xu W, Liu FF, Goldstein D, Waldron J, Huang SH, O'Sullivan B, Liu G. 2014. Comorbidity and prognosis in head and neck cancers: Differences by subsite, stage, and human papillomavirus status. *Head Neck*, 36 (6):802-810.
- Habbous S, Chu KP, Harland LT, La Delfa A, Fadhel E, Sun B, Xu W, Wong A, Howell D, Ringash J, Waldron J, O'Sullivan B, Goldstein D, Huang SH, Liu G. 2013. Validation of a one-page patient-reported Charlson comorbidity index questionnaire for upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol*, 49 (5):407-412.
- Hall SF, Groome PA, Rothwell D. 2000. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 22 (4):317-322.
- Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, Paszat LF, Groome PA, Rohland SL. 2002. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 112 (11):1988-1996.
- Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. 2004. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 4:94.
- Hoff CM, Grau C, Overgaard J. 2012. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiother Oncol*, 103 (1):38-44.
- Homma A, Sakashita T, Oridate N, Suzuki F, Suzuki S, Hatakeyama H, Mizumachi T, Taki S, Fukuda S. 2010. Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. *Head Neck*, 32 (2):148-153.
- Huang SH, O'Sullivan B, Waldron J, Lockwood G, Bayley A, Kim J, Cummings B, Dawson LA, Hope A, Cho J, Witterick I, Chen EX, Ringash J. 2011. Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients: a single-center cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79 (1):46-51.
- Humans IWGotEoCRt. 2004. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 83:1-1438.



- Hwang K, Lee JP, Yoo SY, Kim H. 2016. Relationships of comorbidities and old age with postoperative complications of head and neck free flaps: A review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 69 (12):1627-1635.
- Inohara H, Takenaka Y, Yoshii T, Nakahara S, Yamamoto Y, Tomiyama Y, Seo Y, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sumida I, Ogawa K. 2015. Phase 2 study of docetaxel, cisplatin, and concurrent radiation for technically resectable stage III-IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91 (5):934-941.
- Janssen HL, Haustermans KM, Balm AJ, Begg AC. 2005. Hypoxia in head and neck cancer: how much, how important? *Head Neck*, 27 (7):622-638.
- Kallogjeri D, Gaynor SM, Piccirillo ML, Jean RA, Spitznagel EL, Jr., Piccirillo JF. 2014. Comparison of comorbidity collection methods. *J Am Coll Surg*, 219 (2):245-255.
- Kaplan MH, Feinstein AR. 1974. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis*, 27 (7-8):387-404.
- Karam-Hage M, Cinciripini PM, Gritz ER. 2014. Tobacco use and cessation for cancer survivors: an overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*, 64 (4):272-290.
- Kieszak SM, Flanders WD, Kosinski AS, Shipp CC, Karp H. 1999. A comparison of the Charlson comorbidity index derived from medical record data and administrative billing data. *J Clin Epidemiol*, 52 (2):137-142.
- Kwon M, Roh JL, Song J, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. 2014. Noncancer health events as a leading cause of competing mortality in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol*, 25 (6):1208-1214.
- Landis SH, El-Hariry IA, van Herk-Sukel MP, van den Haak P, Janssen-Heijnen ML, Penning-van Beest FJ, Herings RM. 2012. Prevalence and incidence of acute and chronic comorbidity in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 34 (2):238-244.
- Laprise C, Shahul HP, Madathil SA, Thekkepurakkal AS, Castonguay G, Varghese I, Shiraz S, Allison P, Schlecht NF, Rousseau MC, Franco EL, Nicolau B. 2016. Periodontal diseases and risk of oral cancer in Southern India: Results from the HeNCe Life study. *Int J Cancer*, 139 (7):1512-1519.
- Lavaf A, Genden EM, Cesaretti JA, Packer S, Kao J. 2008. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 112 (3):535-543.
- Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. 2005. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell*, 7 (4):301-311.

- Lin BM, Wang H, D'Souza G, Zhang Z, Fakhry C, Joseph AW, Drake VE, Sanguineti G, Westra WH, Pai SI. 2013. Long-term prognosis and risk factors among patients with HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 119 (19):3462-3471.
- Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz HK, Heller WD. 1990. [Tobacco- and alcohol-associated cancer risk of the upper respiratory and digestive tract]. *Laryngorhinootologie*, 69 (10):505-511.
- Malenka DJ, McLerran D, Roos N, Fisher ES, Wennberg JE. 1994. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. *J Clin Epidemiol*, 47 (9):1027-1032.
- Maurer J, Hipp M, Schafer C, Kolbl O. 2011. Dysphagia. Impact on quality of life after radio(chemo)therapy of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*, 187 (11):744-749.
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts S. 2013. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck*, 35 (5):747-755.
- Mell LK, Dignam JJ, Salama JK, Cohen EE, Polite BN, Dandekar V, Bhate AD, Witt ME, Haraf DJ, Mittal BB, Vokes EE, Weichselbaum RR. 2010. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 28 (1):15-20.
- Merlano MC, Monteverde M, Colantonio I, Denaro N, Lo Nigro C, Natoli G, Giurlanda F, Numico G, Russi E. 2012. Impact of age on acute toxicity induced by bio- or chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*, 48 (10):1051-1057.
- Milet PR, Mallet Y, El Bedoui S, Penel N, Servent V, Lefebvre JL. 2010. Head and neck cancer surgery in the elderly--does age influence the postoperative course? *Oral Oncol*, 46 (2):92-95.
- Mirabile A, Airolidi M, Ripamonti C, Bolner A, Murphy B, Russi E, Numico G, Licitra L, Bossi P. 2016. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*, 99:100-106.
- Mukerji SS, Duffy SA, Fowler KE, Khan M, Ronis DL, Terrell JE. 2007. Comorbidities in head and neck cancer: agreement between self-report and chart review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136 (4):536-542.
- Nakatsuka T, Harii K, Asato H, Takushima A, Ebihara S, Kimata Y, Yamada A, Ueda K, Ichioka S. 2003. Analytic review of 2372 free flap transfers for head and neck reconstruction following cancer resection. *J Reconstr Microsurg*, 19 (6):363-368; discussion 369.

- Nao EE, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Pierre CS, Riss JC, Agopian B, Peyrade F, Benezery K, Hechemma R, Sudaka A, Vallicioni J, Demard F, Santini J, Bozec A. 2011. Head and neck free-flap reconstruction in the elderly. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 128 (2):47-51.
- Natori T, Sata M, Washida M, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. 2003. Nicotine enhances neovascularization and promotes tumor growth. *Mol Cells*, 16 (2):143-146.
- Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. 1997. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *J Clin Epidemiol*, 50 (6):725-733.
- Nguyen NP, Vock J, Chi A, Vinh-Hung V, Dutta S, Ewell L, Jang S, Betz M, Almeida F, Miller M, Davis R, Sroka T, Vo RP, Karlsson U, Vos P. 2012. Impact of intensity-modulated and image-guided radiotherapy on elderly patients undergoing chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Strahlenther Onkol*, 188 (8):677-683.
- Oemus D, Inhestern J, Schmalenberg H, Schultze-Mosgau S, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O. 2014. Prognostic value of tumor volumetry data of routine imaging data in a head and neck cancer registry. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271 (9):2531-2537.
- Oji C, Chukwunke F. 2012. Poor oral Hygiene may be the Sole Cause of Oral Cancer. *J Maxillofac Oral Surg*, 11 (4):379-383.
- Okuyemi OT, Piccirillo JF, Spitznagel E. 2014. TNM staging compared with a new clinicopathological model in predicting oral tongue squamous cell carcinoma survival. *Head Neck*, 36 (10):1481-1489.
- Ortholan C, Benezery K, Dassonville O, Poissonnet G, Bozec A, Guiochet N, Belkacemi Y. 2011. A specific approach for elderly patients with head and neck cancer. *Anticancer Drugs*, 22 (7):647-655.
- Paleri V, Wight RG, Davies GR. 2003. Impact of comorbidity on the outcome of laryngeal squamous cancer. *Head Neck*, 25 (12):1019-1026.
- Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M, Jr., Takes RP, Bradley PJ, Rinaldo A, Sanabria A, Bien S, Ferlito A. 2010. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol*, 46 (10):712-719.
- Peters TT, van Dijk BA, Roodenburg JL, van der Laan BF, Halmos GB. 2014. Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*, 21 (3):963-970.

- Peters TT, van der Laan BF, Plaat BE, Wedman J, Langendijk JA, Halmos GB. 2011a. The impact of comorbidity on treatment-related side effects in older patients with laryngeal cancer. *Oral Oncol*, 47 (1):56-61.
- Peters TT, Langendijk JA, Plaat BE, Wedman J, Roodenburg JL, van Dijk BA, Sluiter WJ, van der Laan BF, Halmos GB. 2011b. Co-morbidity and treatment outcomes of elderly pharyngeal cancer patients: a matched control study. *Oral Oncol*, 47 (12):1159-1164.
- Piccirillo JF. 2000. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*, 110 (4):593-602.
- Piccirillo JF, Costas I. 2004. The impact of comorbidity on outcomes. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 66 (4):180-185.
- Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. 2002. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 (10):1172-1179.
- Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. 2004a. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*, 291 (20):2441-2447.
- Piccirillo JF, Spitznagel EL, Jr., Vermani N, Costas I, Schnitzler M. 2004b. Comparison of comorbidity indices for patients with head and neck cancer. *Med Care*, 42 (5):482-486.
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. 2009. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92 (1):4-14.
- Pignon T, Scalliet P. 1998. Radiotherapy in the elderly. *Eur J Surg Oncol*, 24 (5):407-411.
- Plataniotis GA, Theofanopoulou ME, Kalogera-Fountzila A, Haritanti A, Ciuleanu E, Ghilezan N, Zamboglou N, Dimitriadis A, Sofroniadis I, Fountzilas G. 2004. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59 (4):1018-1026.
- Platek ME, Reid ME, Wilding GE, Jaggernauth W, Rigual NR, Hicks WL, Jr., Popat SR, Warren GW, Sullivan M, Thorstad WL, Khan MK, Loree TR, Singh AK. 2011. Pretreatment nutritional status and locoregional failure of patients with head and neck cancer undergoing definitive concurrent chemoradiation therapy. *Head Neck*, 33 (11):1561-1568.
- Poikolainen K. 1995. Alcohol and mortality: a review. *J Clin Epidemiol*, 48 (4):455-465.

- Polanczyk CA, Marcantonio E, Goldman L, Rohde LE, Orav J, Mangione CM, Lee TH. 2001. Impact of age on perioperative complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 134 (8):637-643.
- Powles T, Powles J, Nelson M, Sandison A, Peston D, Buchannan J, Mandalia S, Gazzard B, Bower M. 2004. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection: incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol*, 118 (3):207-212.
- Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, Clough R, Brizel DM. 2005. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61 (4):1087-1095.
- Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Samet JM, Rozier RG, Garcia I, Winn DM. 2001. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. *Cancer*, 92 (8):2109-2116.
- Reid BC, Alberg AJ, Klassen AC, Rozier RG, Garcia I, Winn DM, Samet JM. 2002. A comparison of three comorbidity indexes in a head and neck cancer population. *Oral Oncol*, 38 (2):187-194.
- Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. 2000. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 126 (9):1079-1085.
- Rogers SN, Aziz A, Lowe D, Husband DJ. 2006. Feasibility study of the retrospective use of the Adult Comorbidity Evaluation index (ACE-27) in patients with cancer of the head and neck who had radiotherapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 44 (4):283-288.
- Rose BS, Jeong JH, Nath SK, Lu SM, Mell LK. 2011. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 29 (26):3503-3509.
- Rutkowski T, Suwinski R, Idasiak A. 2007. The prognostic value of hemoglobin concentration in postoperative radiotherapy of 835 patients with laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69 (4):1018-1023.
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. 2007a. Factors that influence treatment decision in older patients with resectable head and neck cancer. *Laryngoscope*, 117 (5):835-840.
- Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. 2007b. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*, 14 (4):1449-1457.
- Sanabria A, Carvalho AL, Melo RL, Magrin J, Ikeda MK, Vartanian JG, Kowalski LP. 2008. Predictive factors for complications in elderly patients who underwent head and neck oncologic surgery. *Head Neck*, 30 (2):170-177.

- Sayan M, Cassidy RJ, Switchenko JM, Kayode OA, Saba NF, Steuer CE, Shin DM, Wadsworth JT, El-Deiry M, Patel M, Beitler JJ, Higgins KA. 2016. Development of Late Toxicities in Patients with Oral Tongue Cancer Treated with Surgical Resection and Adjuvant Radiation Therapy. *Front Oncol*, 6:272.
- Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. 1999. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology*, 10 (4):412-418.
- Schroeder SA. 2012. An update about tobacco and cancer: what clinicians should know. *J Cancer Educ*, 27 (1):5-10.
- Schwam ZG, Burtneß B, Yarbrough WG, Mehra S, Husain Z, Judson BL. 2015. National treatment patterns in patients presenting with Stage IVC head and neck cancer: analysis of the National Cancer Database. *Cancer Med*, 4 (12):1828-1835.
- Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, Brizel DM, Cohen EEW, Halthore A, Harrison LB, Lu C, Moeller BJ, Quon H, Rocco JW, Sturgis EM, Tishler RB, Trotti A, Waldron J, Eisbruch A. 2017. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*.
- Shestak KC, Jones NF, Wu W, Johnson JT, Myers EN. 1992. Effect of advanced age and medical disease on the outcome of microvascular reconstruction for head and neck defects. *Head Neck*, 14 (1):14-18.
- Simeoni R, Breitenstein K, Esser D, Guntinas-Lichius O. 2016. Cardiac comorbidity in head and neck cancer patients and its influence on cancer treatment selection and mortality: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273 (9):2765-2772.
- Singh B, Bhaya M, Stern J, Roland JT, Zimble M, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE. 1997. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope*, 107 (11 Pt 1):1469-1475.
- Singh B, Bhaya M, Zimble M, Stern J, Roland JT, Rosenfeld RM, Har-El G, Lucente FE. 1998. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 20 (1):1-7.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer. 2010. TNM classification of malignant tumours. 7th Aufl. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Tanaka H, Takenaka Y, Nakahara S, Hanamoto A, Fukusumi T, Michiba T, Takemoto N, Cho H, Yamamoto M, Yamamoto Y, Inohara H. 2017. Age-adjusted Charlson comorbidity index as a prognostic factor of hypopharyngeal cancer treated with chemoradiation therapy. *Acta Otolaryngol*:1-9.

- Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Kish JA, Deconti RC, Trotti A, Rao NG. 2015. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 37 (6):840-845.
- Terhaard CH, van der Schroeff MP, van Schie K, Eerenstein SE, Lubsen H, Kaanders JH, Smeele LE, Burlage FR, van Den Ende PL, Baatenburg de Jong RJ. 2008. The prognostic role of comorbidity in salivary gland carcinoma. *Cancer*, 113 (7):1572-1579.
- Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepeha DB, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT, Duffy SA. 2004. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130 (4):401-408.
- Teymoortash A, Ferlito A, Halmos GB. 2016. Treatment in elderly patients with head and neck cancer : A challenging dilemma. *HNO*, 64 (4):217-220.
- van Monsjou HS, Schaapveld M, Hamming-Vrieze O, de Boer JP, van den Brekel MW, Balm AJ. 2016. Cause-specific excess mortality in patients treated for cancer of the oral cavity and oropharynx: A population-based study. *Oral Oncol*, 52:37-44.
- VanderWalde NA, Fleming M, Weiss J, Chera BS. 2013. Treatment of older patients with head and neck cancer: a review. *Oncologist*, 18 (5):568-578.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. 2008. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 359 (11):1116-1127.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL, Group ETS. 2007. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 357 (17):1695-1704.
- Viswanathan H, Wilson JA. 2004. Alcohol--the neglected risk factor in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 29 (4):295-300.
- Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, Panzarella T, Keane TJ, Gullane PJ, Witterick IP, Payne D, Liu FF, McLean M, Waldron J, Cummings BJ. 1998. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41 (2):347-353.
- Weissenborn I, Ritter J, Geissler K, Guntinas-Lichius O. 2016. Comparison of old (75-79 years) to very old (80+ years) hospitalized otorhinolaryngology patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273 (9):2833-2842.

- Wienecke A, Barnes B, Neuhauser H, Kraywinkel K. 2015. Incident cancers attributable to alcohol consumption in Germany, 2010. *Cancer Causes Control*, 26 (6):903-911.
- Wineland AM, Stack BC, Jr. 2008. Modern methods to predict costs for the treatment and management of head and neck cancer patients: examples of methods used in the current literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 16 (2):113-116.
- Winter SC, Corbridge RJ, Cox GJ, Harris AL. 2005. Hypoxia and anaemia in head and neck squamous cell carcinoma - mechanisms of therapy failure and provision of new therapeutic targets. *Clin Otolaryngol*, 30 (2):99-104.
- Wolf U, Barnes B, Bertz J, Haberland J, Laudi A, Stocker M, Schonfeld I, Kraywinkel K, Kurth BM. 2011. [The (German) Center for Cancer Registry Data (ZfKD) at the Robert Koch Institute (RKI) in Berlin]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54 (11):1229-1234.
- Wolff K-D, Bootz F, Beck J, Bikowski K, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B, Gauler T, Germann G, Gittler-Hebestreit N, Grötz K, Horch R, Ihrler S, Keilholz U, Lell M, Lübke A, Mantey W, Nusser-Müller-Busch R, Pistner H, Paradies K, Reichert T, Reinert S, Schliephake H, Schmitter M, Singer S, Westhofen M, Wirz S, Wittlinger M 06.02.2017. Mundhöhlenkarzinom "Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms"  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007\\_100OLI\\_S3\\_Mundhoehlenkarzinom\\_122012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007_100OLI_S3_Mundhoehlenkarzinom_122012-verlaengert.pdf).
- Yang CC, Chen PC, Hsu CW, Chang SL, Lee CC. 2015. Validity of the age-adjusted charlson comorbidity index on clinical outcomes for patients with nasopharyngeal cancer post radiation treatment: a 5-year nationwide cohort study. *PLoS One*, 10 (1):e0117323.
- Yates JW. 2001. Comorbidity considerations in geriatric oncology research. *CA Cancer J Clin*, 51 (6):329-336.
- Yung KC, Piccirillo JF. 2008. The incidence and impact of comorbidity diagnosed after the onset of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134 (10):1045-1049.



**Vorab Publikation von Daten aus dieser Promotion:**

Gollnitz I, Inhestern J, Wendt TG, Buentzel J, Esser D, Boger D, Mueller AH, PiesoldJU, Schultze-Mosgau S, Eigendorff E, Schlattmann P, Guntinas-Lichius O. 2016. Role of comorbidity on outcome of head and neck cancer: a population-based study in Thuringia, Germany. Cancer Med, 5 (11):3260-3271.

## 7 Anhang

Abbildung 10: Charlson Komorbiditäts-Index

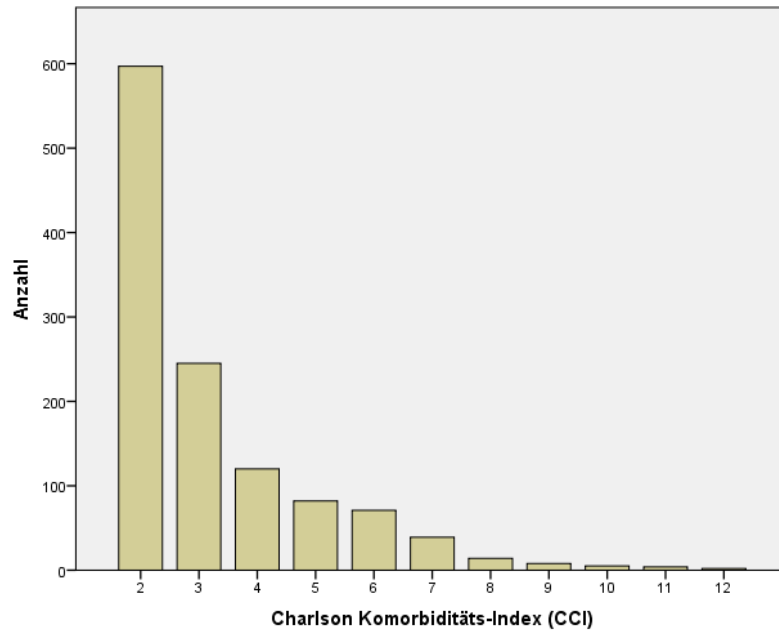
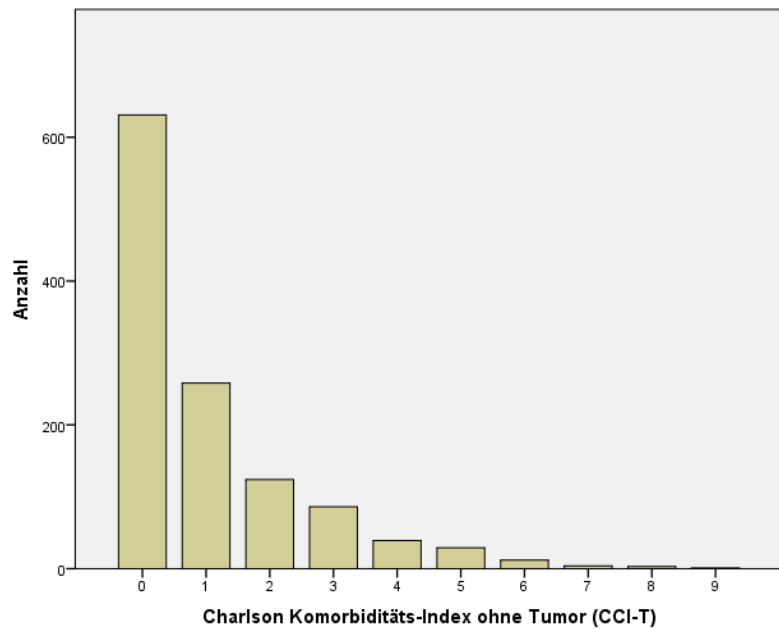
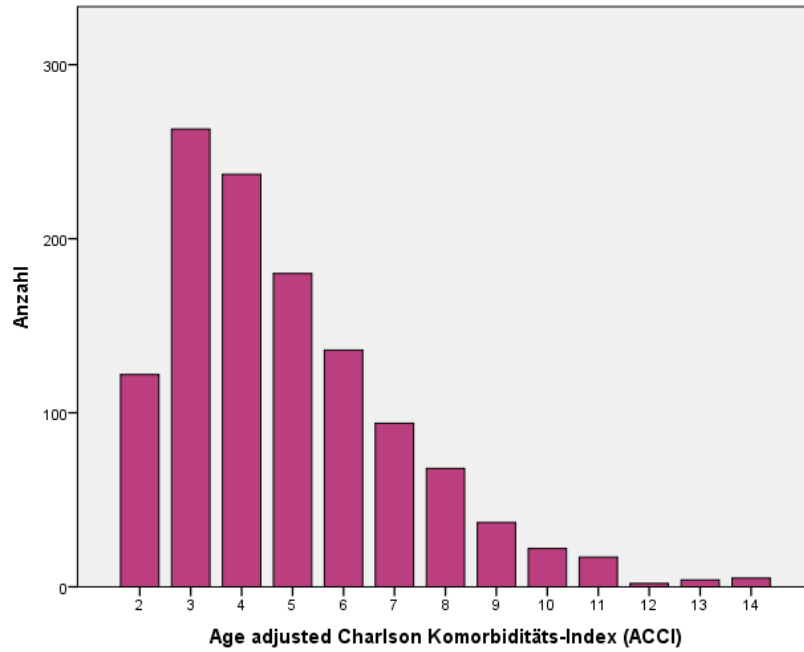


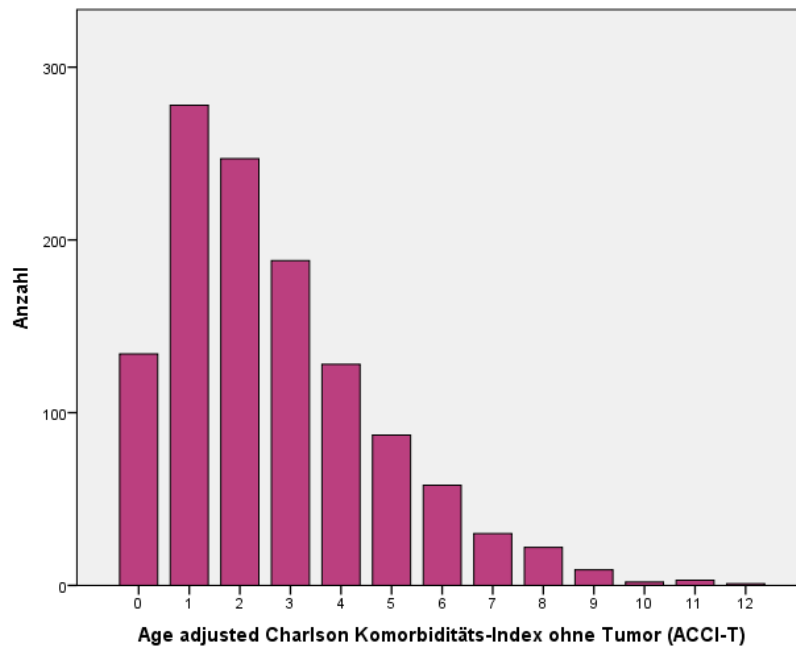
Abbildung 11: Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor



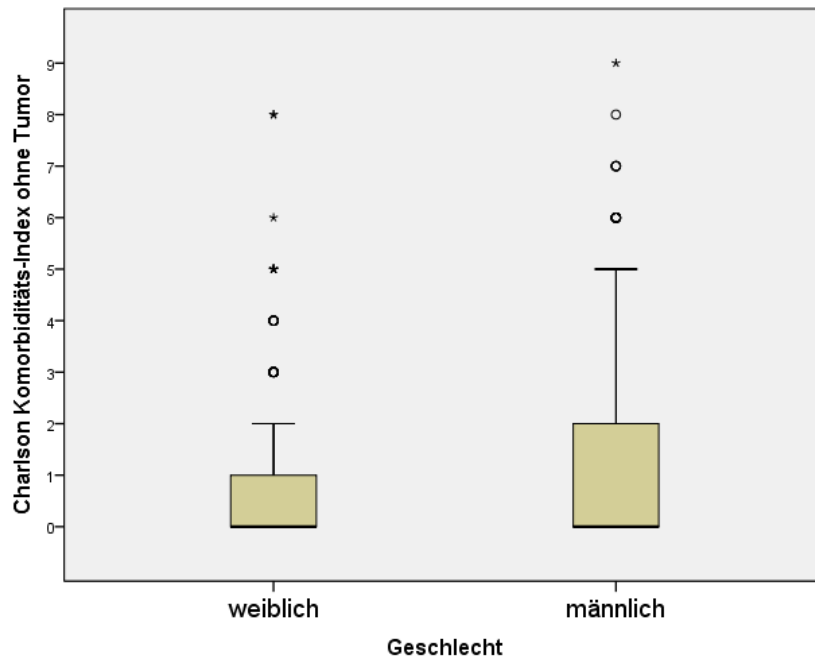
**Abbildung 12: Altersabhängiger Charlson Komorbiditäts-Index**



**Abbildung 13: Altersabhängiger Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor**



**Abbildung 14: Geschlechterspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor**



**Abbildung 15: Geschlechterspezifische Darstellung des kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor**

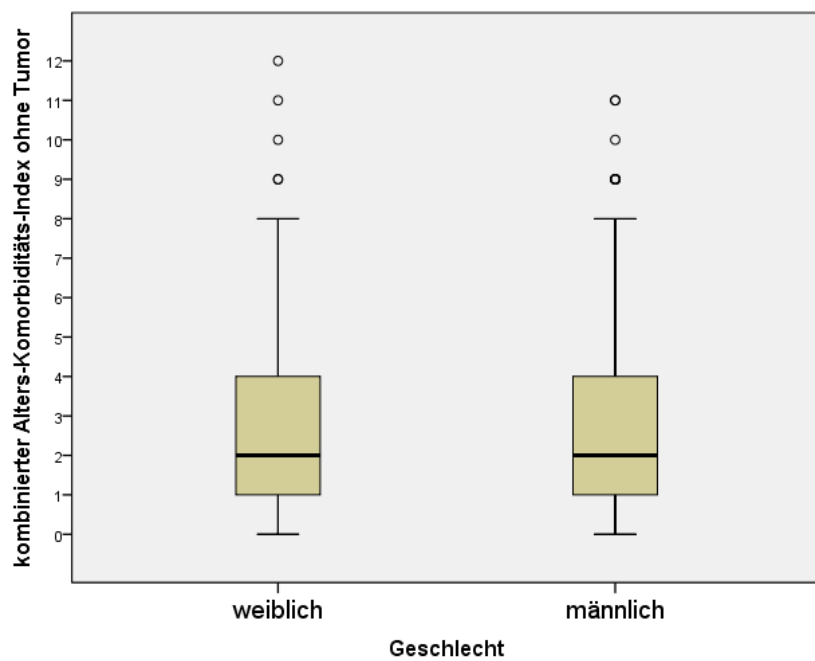
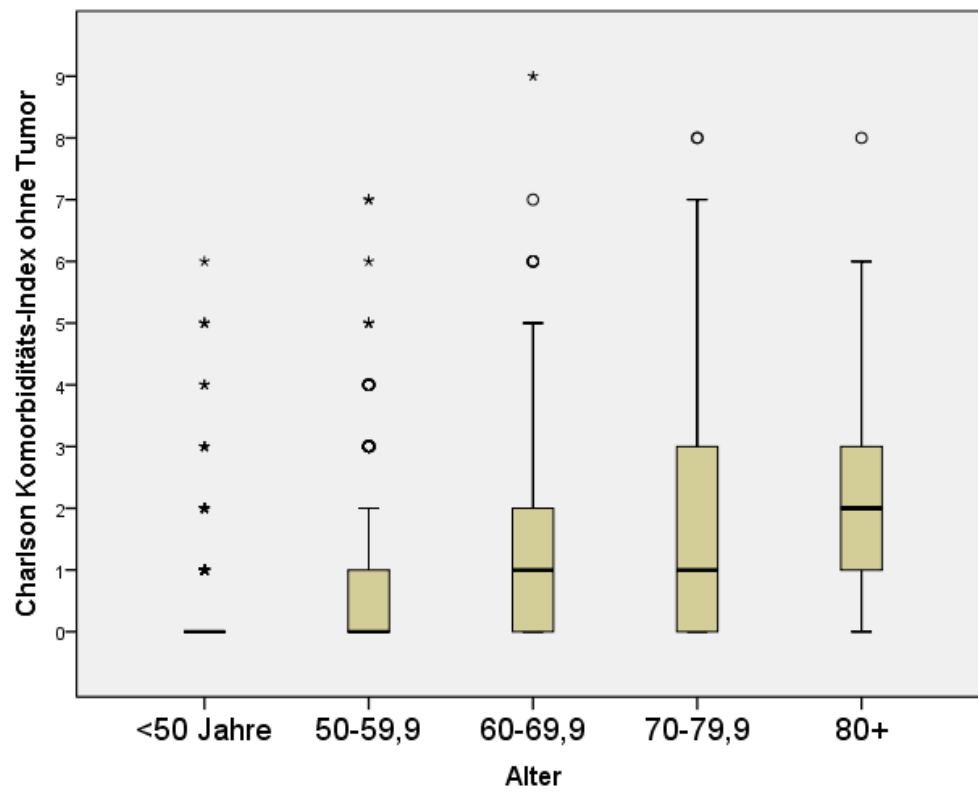


Abbildung 16: Altersspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor



**Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der Komorbidität in Bezug auf Patientenparameter (m=männlich, w=weiblich, J=Jahre, CCI=Charlson Komorbiditäts-Index, CCI-T=Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor, ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index, ACCI-T=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor )**

|        | Geschlecht |        | Diagnosealter |          | Alkohol |        | Nikotin |        | Hämatokrit |          | Hämoglobin |          |
|--------|------------|--------|---------------|----------|---------|--------|---------|--------|------------|----------|------------|----------|
|        |            |        |               |          |         |        |         |        |            |          |            |          |
|        | w          | m      | > 60,3 J      | < 60,3 J | nein    | ja     | nein    | ja     | gesund     | anämisch | gesund     | anämisch |
| Median | Anzahl     | Anzahl | Anzahl        | Anzahl   | Anzahl  | Anzahl | Anzahl  | Anzahl | Anzahl     | Anzahl   | Anzahl     | Anzahl   |
| CCI    | < 2        | 84     | 214           | 116      | 182     | 231    | 66      | 90     | 184        | 106      | 226        | 64       |
|        | > 2        | 152    | 737           | 480      | 409     | 565    | 323     | 358    | 414        | 463      | 499        | 378      |
| CCI-T  | < 0        | 90     | 225           | 130      | 185     | 242    | 72      | 93     | 193        | 114      | 238        | 69       |
|        | > 0        | 146    | 726           | 466      | 406     | 554    | 317     | 355    | 405        | 455      | 487        | 373      |
| ACCI-T | < 2        | 106    | 430           | 120      | 416     | 354    | 181     | 221    | 297        | 232      | 367        | 162      |
|        | > 2        | 130    | 521           | 476      | 175     | 442    | 208     | 227    | 301        | 337      | 358        | 280      |
| ACCI   | < 4        | 102    | 401           | 114      | 389     | 331    | 171     | 208    | 283        | 213      | 348        | 148      |
|        | > 4        | 134    | 550           | 482      | 202     | 465    | 218     | 240    | 315        | 356      | 377        | 294      |

**Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der Komorbidität in Bezug auf Tumorparameter (T=Tumorgroße, is=Carcinoma in situ, N=Lymphknotenbefall, M=Metastase CCI=Charlson Komorbiditäts-Index, CCI-T=Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor, ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index, ACCI-T=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor)**

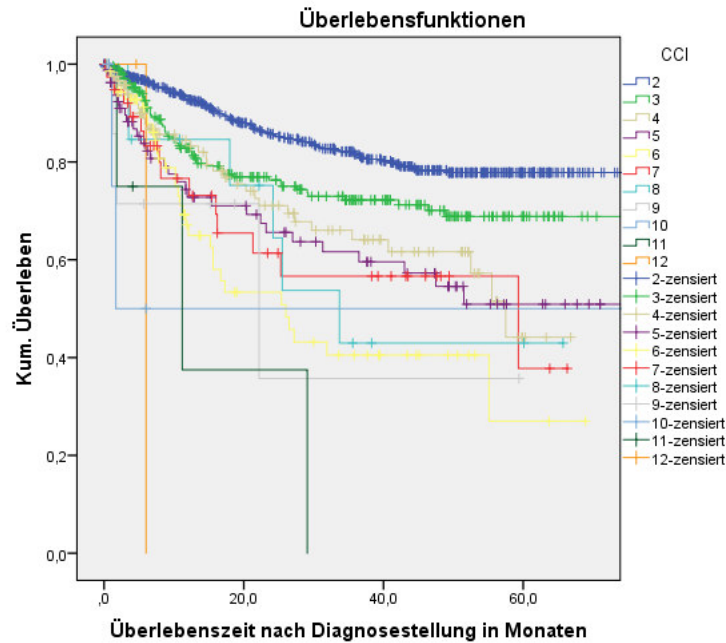
|     | UICC-Stadium |         | Tumorgroße |        | Lymphknotenbefall |        | Metastase |        |
|-----|--------------|---------|------------|--------|-------------------|--------|-----------|--------|
|     |              |         |            |        |                   |        |           |        |
|     | < (IVA)      | > (IVA) | i s/T1/T2  | T3/T4  | N0/N1             | N2/N3  | M0        | M+     |
|     | Anzahl       | Anzahl  | Anzahl     | Anzahl | Anzahl            | Anzahl | Anzahl    | Anzahl |
| CCI | 250          | 0       | 217        | 33     | 245               | 0      | 233       | 0      |
|     | < Median (2) |         |            |        |                   |        |           |        |

|               |              |     |     |     |     |     |     |     |    |
|---------------|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
|               | > Median (2) | 490 | 340 | 366 | 461 | 330 | 476 | 685 | 62 |
| <b>CCI-T</b>  | < Median (0) | 267 | 0   | 219 | 48  | 259 | 1   | 246 | 0  |
|               | > Median (0) | 473 | 340 | 364 | 446 | 316 | 475 | 672 | 62 |
| <b>ACCI-T</b> | < Median (2) | 322 | 176 | 283 | 213 | 259 | 231 | 427 | 27 |
|               | > Median (2) | 418 | 164 | 300 | 281 | 316 | 245 | 491 | 35 |
| <b>ACCI</b>   | < Median (4) | 321 | 144 | 273 | 192 | 253 | 205 | 424 | 0  |
|               | > Median (4) | 419 | 196 | 310 | 302 | 322 | 271 | 494 | 61 |

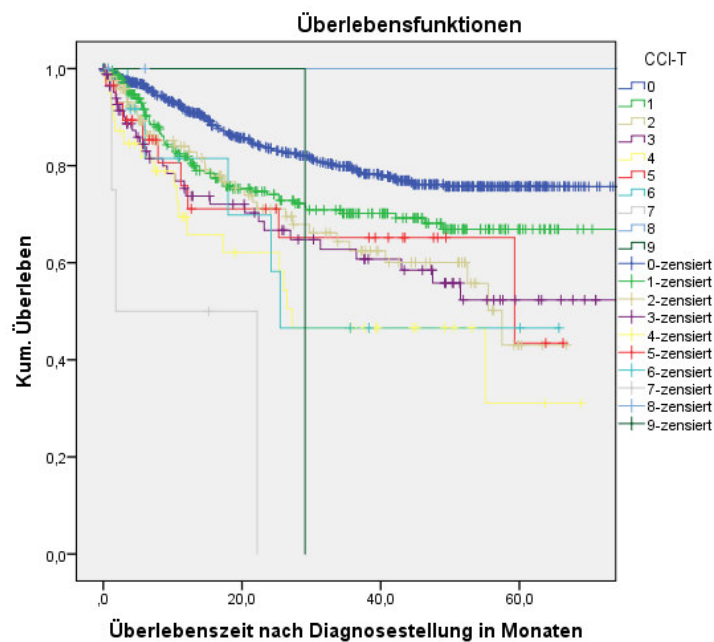
**Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Komorbidität in Bezug auf die Therapieregime (CCI=Charlson Komorbiditäts-Index, CCI-T=Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor, ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index, ACCI-T=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor)**

|               |              | Cetuximab      |              | Radiotherapie  |              | Operation      |              | Chemotherapie |                |
|---------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|---------------|----------------|
|               |              | nein<br>Anzahl | ja<br>Anzahl | nein<br>Anzahl | ja<br>Anzahl | nein<br>Anzahl | ja<br>Anzahl | ja<br>Anzahl  | nein<br>Anzahl |
| <b>CCI</b>    | < Median (2) | 282            | 16           | 125            | 173          | 25             | 273          | 71            | 227            |
|               | > Median (2) | 723            | 166          | 191            | 698          | 215            | 674          | 435           | 454            |
| <b>CCI-T</b>  | < Median (0) | 297            | 18           | 128            | 187          | 29             | 286          | 77            | 238            |
|               | > Median (0) | 708            | 164          | 188            | 684          | 211            | 661          | 429           | 443            |
| <b>ACCI-T</b> | < Median (2) | 439            | 97           | 111            | 425          | 81             | 455          | 279           | 257            |
|               | > Median (2) | 566            | 85           | 205            | 446          | 159            | 492          | 227           | 424            |
| <b>ACCI</b>   | < Median (4) | 419            | 84           | 105            | 398          | 67             | 436          | 253           | 250            |
|               | > Median (4) | 586            | 98           | 211            | 473          | 173            | 511          | 253           | 431            |

**Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Charlson Komorbiditäts-Index (CCI; Range 2-12)**

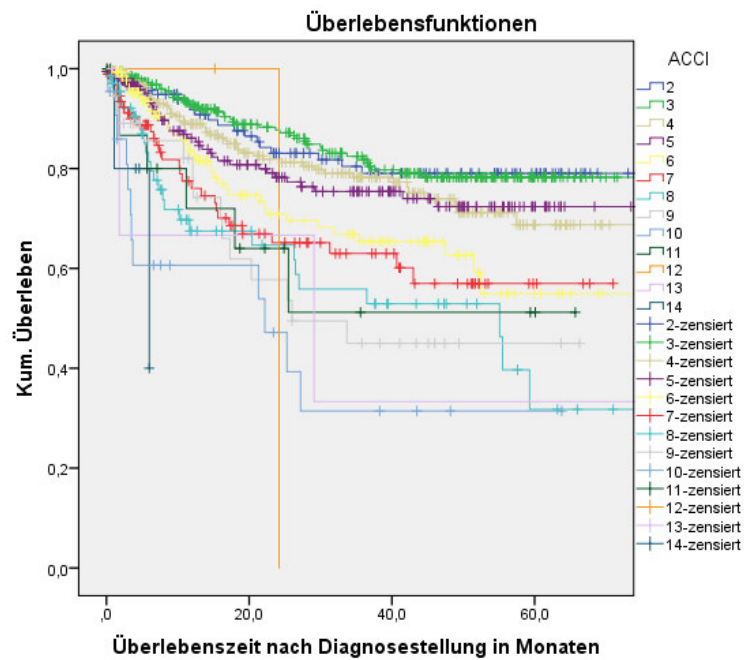


**Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (CCI-T; Range 0-9)**





**Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem kombinierten Alters-Komorbidität-Index (ACCI; Range 2-14)**



**Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem kombinierten Alters-Komorbidität-Index ohne Tumor (ACCI-T; Range 0-12)**

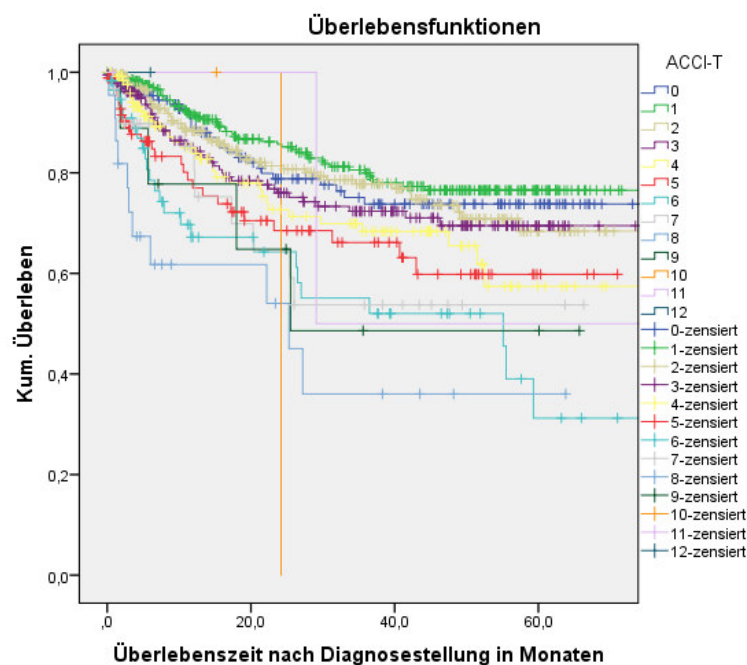


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der Patienten eingeteilt nach dem Diagnosealter (</> Median=60,3Jahre)

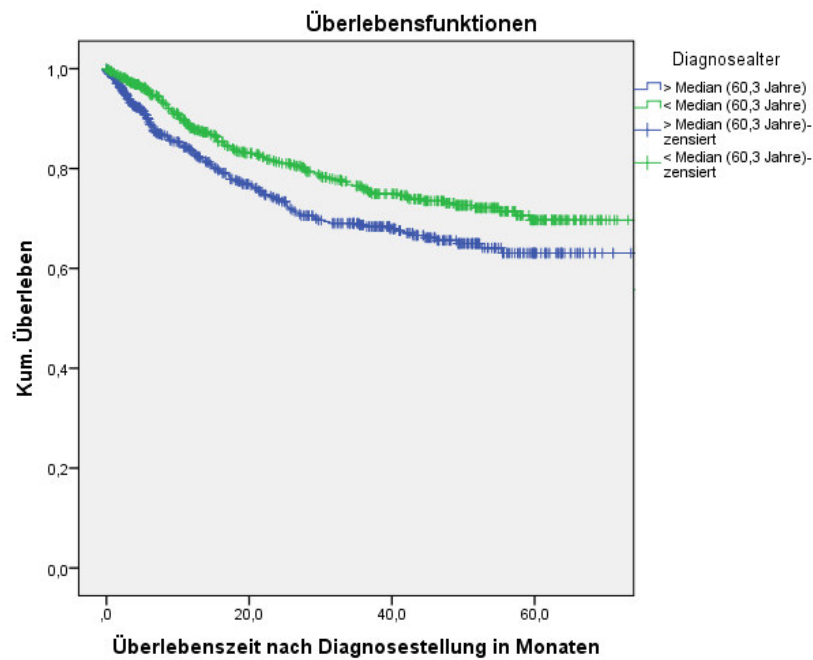


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der Patienten eingeteilt nach dem Geschlecht (männlich/weiblich)

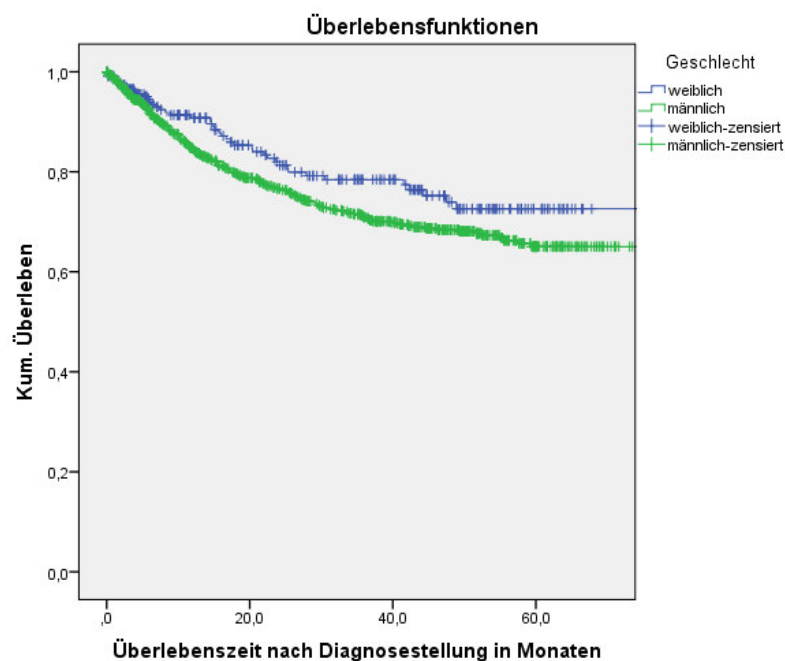


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach dem Risikofaktor Alkohol (ja/nein)

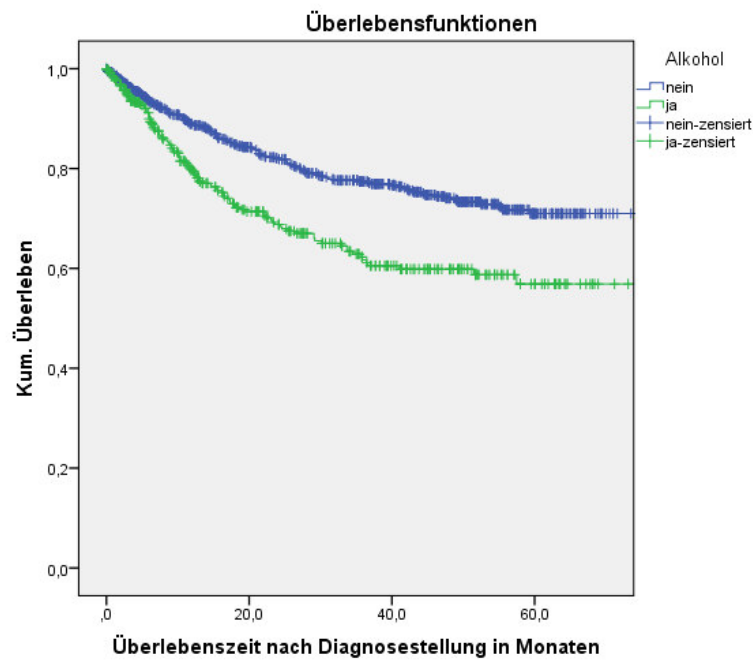
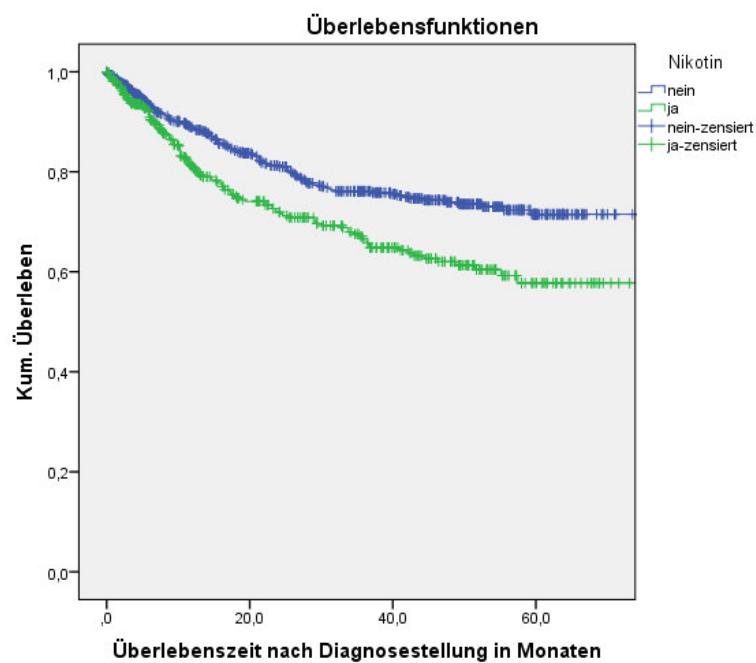
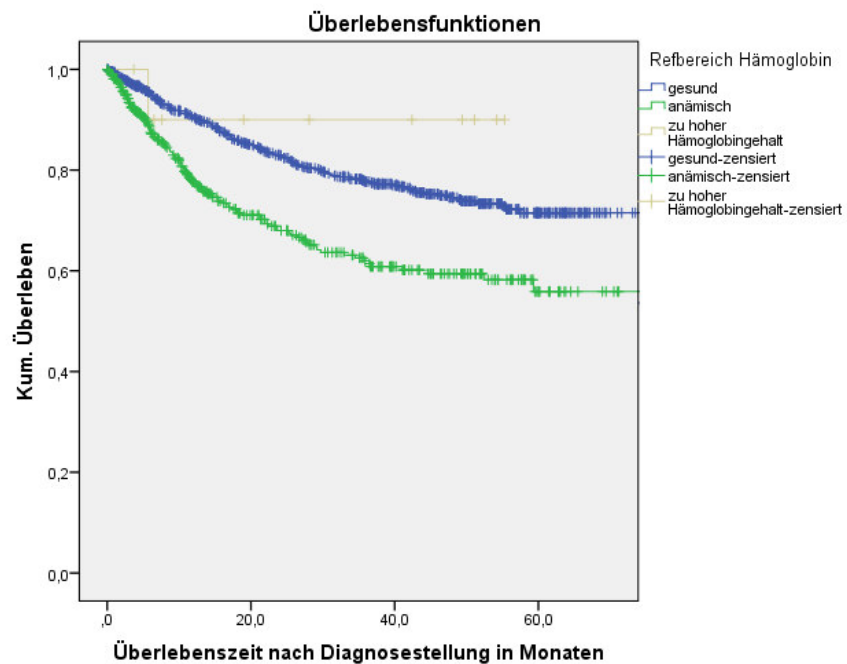


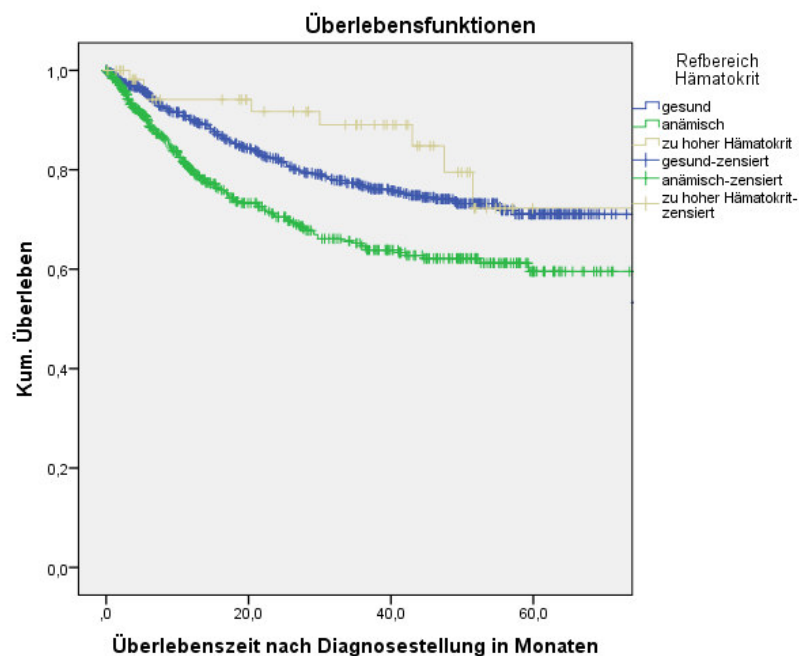
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach dem Risikofaktor Nikotin (ja/nein)



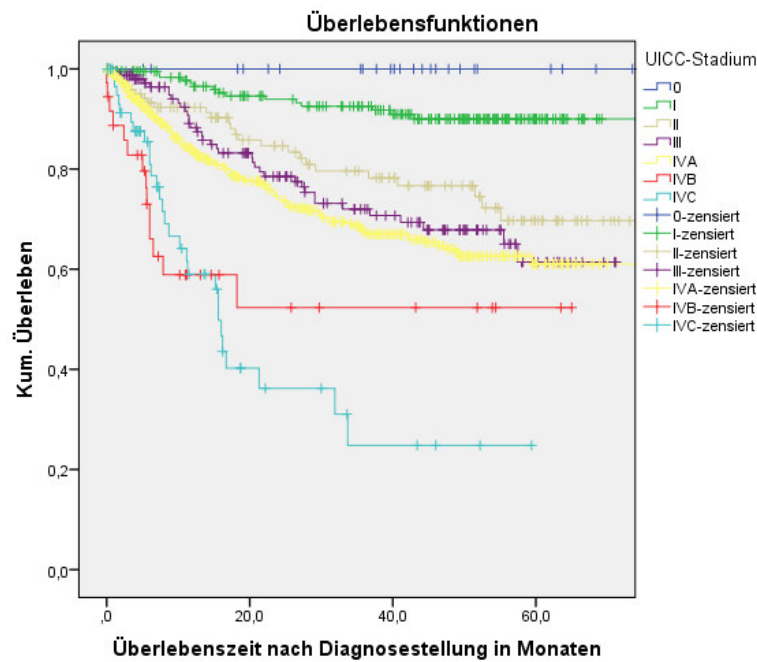
**Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten bezüglich der Referenzbereiche (gesund/anämisch/zu hoher Gehalt) des Blutwerts Hämoglobin**



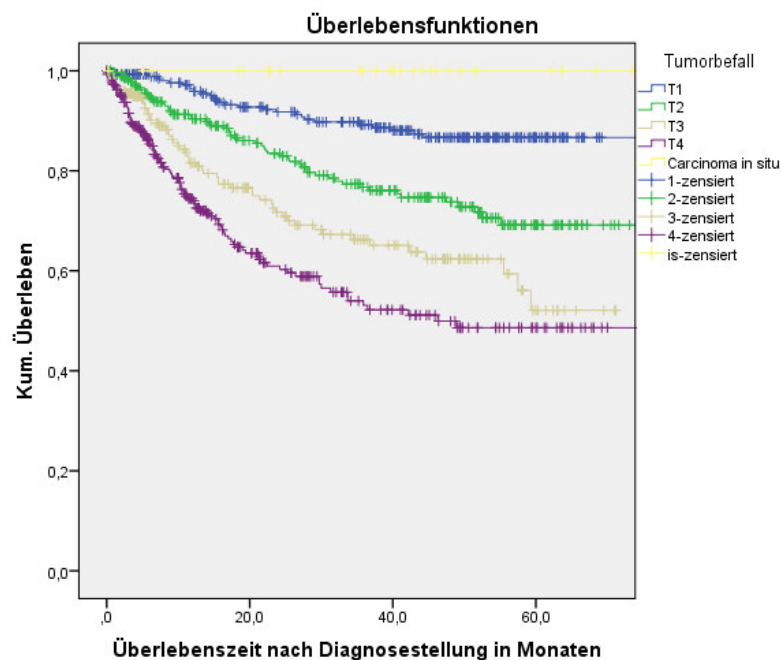
**Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten bezüglich der Referenzbereiche (gesund/anämisch/zu hoher Gehalt) des Blutwerts Hämatokrit**



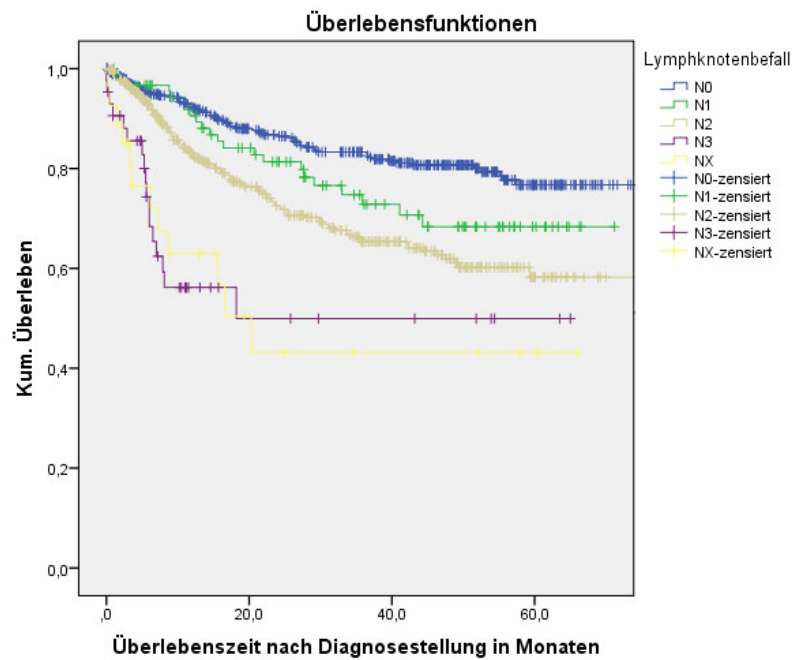
**Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach den UICC-Tumorstadien (Stadium I/II/III/IVA/IVB/IVC)**



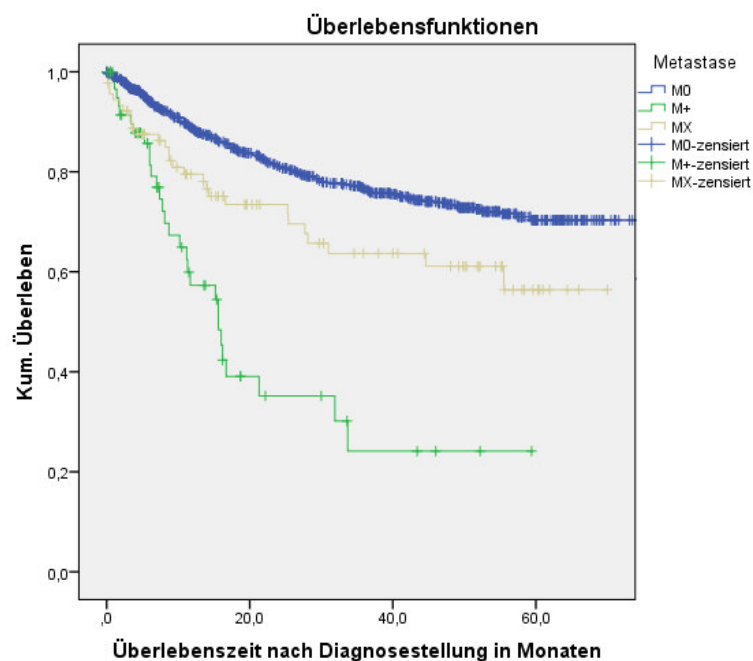
**Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach der Tumorgroße (T1/T2/T3/T4/Carcinoma in situ)**



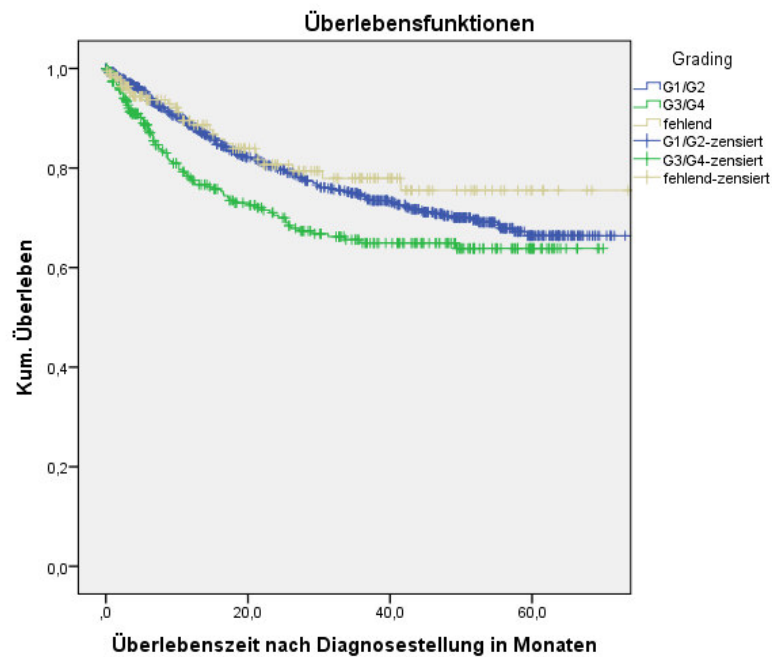
**Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Lymphknotenbefall des Tumors (N0/N1/N2/N3/NX) (X=unbekannt)**



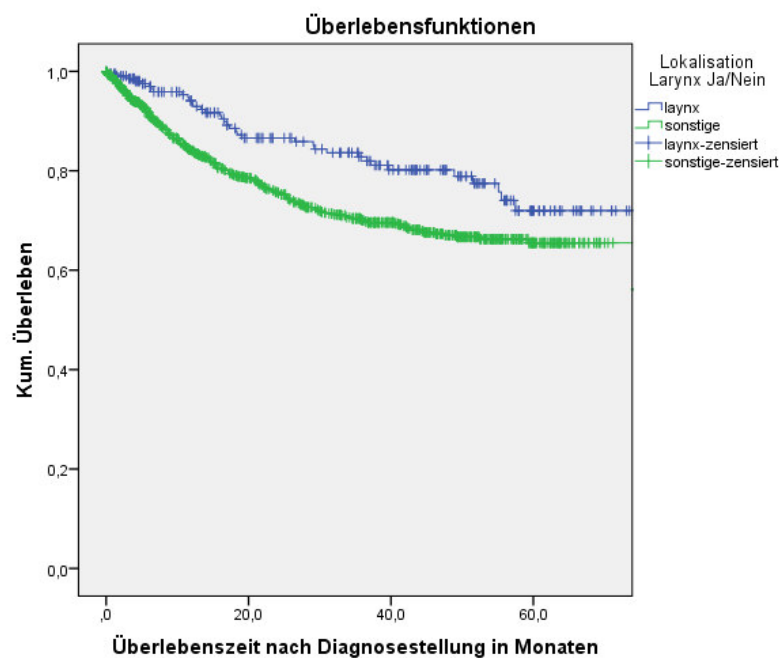
**Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Befall von Fernmetastase(n) (M0/M+/MX) (X=unbekannt)**



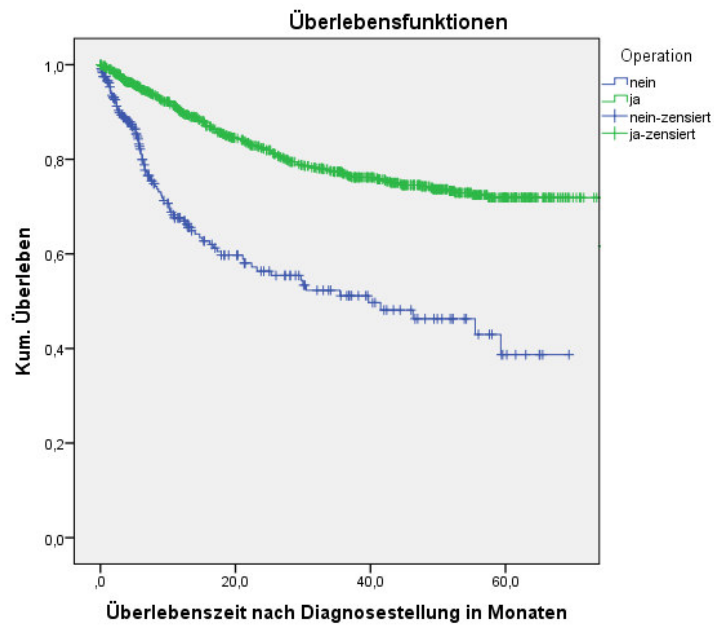
**Abbildung 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem histologischem Differenzierungsgrad (G1/G, G3/G4, fehlend) (G=Grading)**



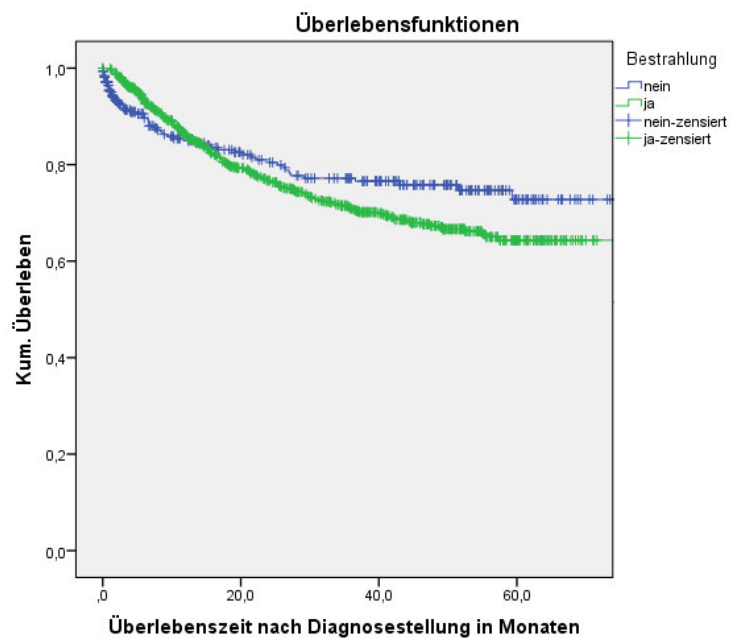
**Abbildung 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der Lokalisation des Tumors im Larynxbereich (Larynx/sonstige)**



**Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option einer Operation (ja/nein)**

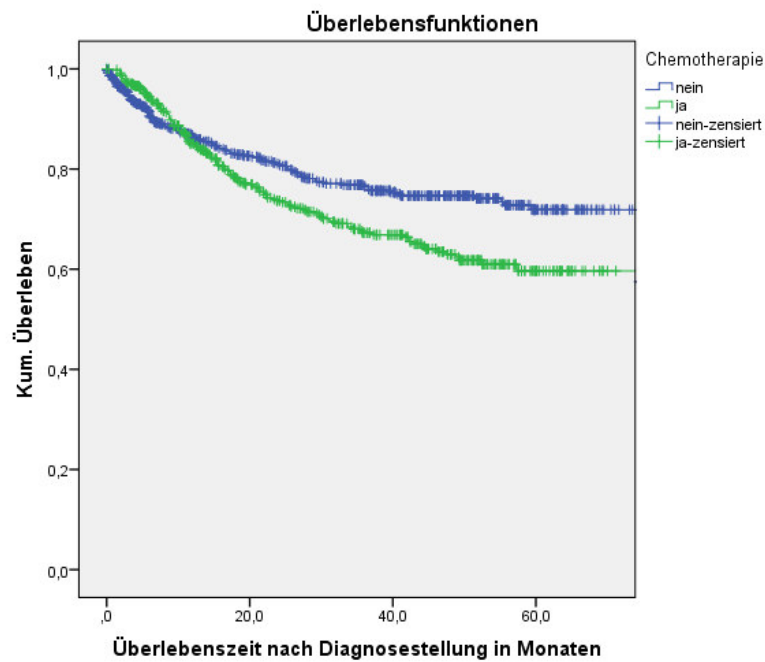


**Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option einer Bestrahlung (ja/nein)**

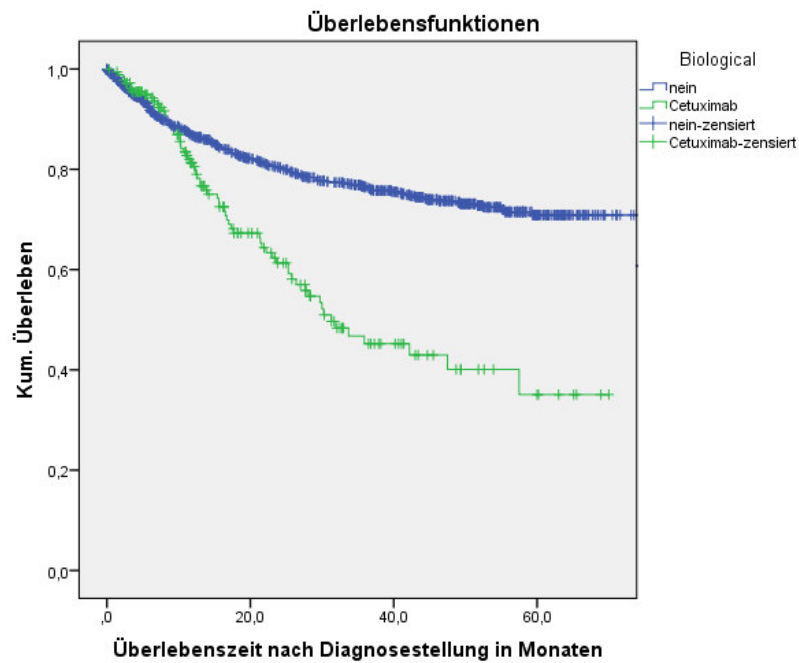




**Abbildung 35: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option einer Chemotherapie (ja/nein)**



**Abbildung 36: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option eines Biologicals (ja/nein)**



## 7.1 Abbildungsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 1: Erfasste altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate von Kopf-Hals-Tumoren in den Bundesländern, nach Geschlecht in den Jahren 2011 – 2012 (je 100.000 (Europastandard))..... | 13  |
| Abbildung 3: Lokalisation geschlechterspezifisch gestapelt (NOS=not otherwise specified, NNH=Nasennebenhöhlen, o.n.A.=ohne nähere Angaben).....   | 41  |
| Abbildung 3: die häufigsten Therapieregime (OP =Operation, Chemo=Chemotherapie, Radio=Radiotherapie) .....  | 45  |
| Abbildung 4: Risikofaktoren als relativer Anteil (%) des Gesamtkollektivs .....   | 46  |
| Abbildung 5: Geschlechterspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index .....   | 51  |
| Abbildung 6: Geschlechterspezifische Darstellung des kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index.....   | 52  |
| Abbildung 7: Altersspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index .....   | 53  |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, eingeteilt nach dem Charlson Komorbiditäts-Index (CCI).....  | 65  |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index (ACCI) .....  | 66  |
| Abbildung 10: Charlson Komorbiditäts-Index .....  | 114 |
| Abbildung 11: Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor .....   | 114 |
| Abbildung 12: Altersabhängiger Charlson Komorbiditäts-Index .....   | 115 |
| Abbildung 13: Altersabhängiger Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor.....   | 115 |
| Abbildung 14: Geschlechterspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor .....   | 116 |
| Abbildung 15: Geschlechterspezifische Darstellung des kombinierten Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor .....  | 116 |
| Abbildung 16: Altersspezifische Darstellung des Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor .....   | 117 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Charlson Komorbiditäts-Index (CCI; Range 2-12) .....  | 120 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (CCI-T; Range 0-9) .  | 120 |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 19:Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem kombinierten Alters-Komorbidität-Index (ACCI; Range 2-14)...                  | 121 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem kombinierten Alters-Komorbidität-Index ohne Tumor (ACCI-T; Range 0-12) ..... | 121 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der Patienten eingeteilt nach dem Diagnosealter (</> Median=60,3Jahre) .....                                   | 122 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion zum Überleben der Patienten eingeteilt nach dem Geschlecht (männlich/weiblich) .....   | 122 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach dem Risikofaktor Alkohol (ja/nein) .....                                  | 123 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach dem Risikofaktor Nikotin (ja/nein) .....                                  | 123 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten bezüglich der Referenzbereiche (gesund/anämisch/zu hoher Gehalt) des Blutwerts Hämoglobin .....     | 124 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten bezüglich der Referenzbereiche (gesund/anämisch/zu hoher Gehalt) des Blutwerts Hämatokrit .....     | 124 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach den UICC-Tumorstadien (Stadium I/II/III/IVA/IVB/IVC) .....                          | 125 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach der Tumorgröße (T1/T2/T3/T4/Carcinoma in situ) .....                                | 125 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Lymphknotenbefall des Tumors (N0/N1/N2/N3/NX) (X=unbekannt)...                  | 126 |
| Abbildung 30: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem Befall von Fernmetastase(n) (M0/M+/MX) (X=unbekannt) .....                      | 126 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten eingeteilt nach dem histologischem Differenzierungsgrad (G1/G, G3/G4, fehlend) (G=Grading) .....    | 127 |

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der Lokalisation des Tumors im Larynxbereich (Larynx/sonstige) ..... | 127 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option einer Operation (ja/nein).....            | 128 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option einer Bestrahlung (ja/nein).....          | 128 |
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option einer Chemotherapie (ja/nein).....        | 129 |
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum Überleben von Patienten, dichotom eingeteilt nach der therapeutischen Option eines Biologicals (ja/nein) .....         | 129 |

## 7.2 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Datenbankparameter .....   | 27 |
| Tabelle 2: Geschlechterspezifische Referenzbereiche Hämoglobin und Hämatokrit .....   | 31 |
| Tabelle 3: Tumorstadien nach UICC-Kriterien (Tis=Carcinoma in situ, T=Tumorgroße,.....<br>N=Lymphknotenmetastase, M=Fernmetastase).....               | 31 |
| Tabelle 4: TNM-Klassifikation .....   | 32 |
| Tabelle 5: Erkrankungen des Charlson Komorbiditäts-Index und deren Punktwerte .....   | 33 |
| (AIDS=Acquired Immune Deficiency Syndrome).....   | 33 |
| Tabelle 6: Verteilung der Patienten in Register, Geschlechter und Diagnosedatum .....   | 39 |
| Tabelle 7: Geschlechterspezifische Altersverteilung .....   | 40 |
| Tabelle 8: UICC-Stadiengruppierung, Tumorklassifikation, Tumordifferenzierung, Histologie .....   | 42 |
| Tabelle 9: Therapieregime.....  | 44 |
| Tabelle 10: Hämoglobin- und Hämatokriteinteilung .....  | 46 |
| Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungen des Charlson Komorbiditäts-Index .....   | 47 |
| (TIA=transitorische ischämische Attacke, AIDS=Acquired Immune Deficiency Syndrome).....   | 47 |
| Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) und des Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (CCI-T) ..... | 50 |

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Punktwerte des altersabhängigen Charlson Komorbiditäts-Index (ACCI) und des altersabhängigen Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor (ACCI-T).....   | 50 |
| Tabelle 14: Korrelation zwischen Komorbidität und Patientencharakteristika unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz) .....  | 55 |
| Tabelle 15: Korrelation zwischen Komorbidität und Tumorparametern unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz).....  | 56 |
| Tabelle 16: Korrelation zwischen Komorbidität und dem Therapieregime unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz).....   | 57 |
| Tabelle 17: Korrelation zwischen den Komorbiditäts-Indizes CCI, CCI-T, ACCI und ACCI-T unter Berechnung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (Sig.=Signifikanz) .....  | 57 |
| Tabelle 18: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf Komorbidität (JÜ= Jahresüberleben) .....   | 58 |
| Tabelle 19: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf Patientenparameter (JÜ=Jahresüberleben, HK=Hämatokrit, Hb=Hämoglobin, w=weiblich, m=männlich) .....  | 59 |
| Tabelle 20: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf Tumorparameter und Therapieregime (JÜ=Jahresüberleben, Ple Ca=Plattenepithelkarzinom) .....  | 61 |
| Tabelle 21: 1-, 2- und 5-Jahresüberleben in Bezug auf die Erkrankungen des Charlson Komorbiditäts-Index (JÜ=Jahresüberleben, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, k.A.=keine Angabe, TIA=transitorische ischämische Attacke, COPD=chronic obstructive pulmonary disease).....  | 62 |
| Tabelle 22: Kenndaten des Überlebens des CCI. *in Klammern das 95% Konfidenzintervall in Monaten (CCI=Charlson Komorbiditäts-Index) .....  | 64 |
| Tabelle 23: Kenndaten des Überlebens des ACCI. *in Klammern das 95% Konfidenzintervall in Monaten (ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index) .....   | 66 |
| Tabelle 24: Multivariables Cox-Regressionsmodell der Risikofaktoren des CCI auf das Gesamtüberleben (B=Regressionskoeffizient, Sig.=Signifikanz, Exp(B)=relatives Risiko, wenn sich die Variable um eine Einheit erhöht, 95% KI untere/ obere Grenze=untere/ obere Grenze für das 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos Exp(B), relative Häufigk.=relative Häufigkeit, Ref.=Referenz, |    |

|   |     |
|---|-----|
| pAVK=periphere arterielle Verschluss-krankheit, TIA=transistorische ischämische<br>Anfälle, COPD=chronic obstructive pulmonary disease).....  | 67  |
| Tabelle 25: Multivariables Cox-Regressionsmodell des CCI und weiterer Risikofaktoren auf<br>das Gesamtüberleben (B=Regressionskoeffizient, Sig.=Signifikanz,<br>Exp(B)=relatives Risiko, wenn sich die Variable um eine Einheit erhöht, 95% KI<br>untere/obere Grenze=untere/obere Grenze für das 95% Konfidenzintervall des<br>relativen Risikos Exp(B), relative Häufigk.=relative Häufigkeit, Ref.=Referenz,<br>is=Carcinoma in situ, PleCa=Plattenepithelkarzinom)..... | 69  |
| Tabelle 26: Multivariables Cox-Regressions Modell ACCI und weiterer Risikofaktoren auf<br>das Gesamtüberleben (B=Regressionskoeffizient, Sig.=Signifikanz,<br>Exp(B)=relatives Risiko, 95% KI untere/obere Grenze=untere/obere Grenze für<br>das 95% Konfidenzintervall des relativen Risikos Exp(B), relative<br>Häufigk.=relative Häufigkeit, is=Carinoma in situ, Ref.=Referenz,<br>PleCa=Platteepithelkarzinom).....  | 71  |
| Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung der Komorbidität in Bezug auf Patientenparameter<br>(m=männlich, w=weiblich, J=Jahre, CCI=Charlson Komorbiditäts-Index, CCI-<br>T=Charlson Komorbiditäts-Index ohne Tumor, ACCI=kombinierter Alters-<br>Komorbiditäts-Index, ACCI-T=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index ohne<br>Tumor ).....  | 118 |
| Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung der Komorbidität in Bezug auf Tumorparameter<br>(T=Tumorgröße, is=Carcinoma in situ, N=Lymph-knotenbefall, M=Metastase<br>CCI=Charlson Komorbiditäts-Index, CCI-T=Charlson Komorbiditäts-Index ohne<br>Tumor, ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index, ACCI-T=kombinierter<br>Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor).....  | 118 |
| Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Komorbidität in Bezug auf die Therapieregime<br>(CCI=Charlson Komorbiditäts-Index, CCI-T=Charlson Komorbiditäts-Index<br>ohne Tumor, ACCI=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index, ACCI-<br>T=kombinierter Alters-Komorbiditäts-Index ohne Tumor).....  | 119 |

### 7.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius, Studiendekan und Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena für dieses spannende Promotionsthema und seine verlässliche Betreuung während der Anfertigung der Arbeit. Vielen Dank für die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskripts und die allzeit präzise Beantwortung meiner Fragen innerhalb kürzester Zeit.

Außerdem bedanke ich mich bei dem Sekretariat von Prof. Guntinas-Lichius für die immer zügige und komplikationslose Organisation.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Thüringer Tumorregisterzentren

- Frau Dipl. Ing. Ulrike Burger aus dem Universitäts-TumorCentrum Jena,
- Uwe Funke aus dem Tumorzentrum SRH Wald-Klinikum Gera,
- Dr. Hubert Göbel aus dem Tumorzentrum des Helios Klinikums Erfurt,
- Karin Fernschild aus dem Tumorzentrum am Südharzkrankenhaus Nordhausen
- Matthias Wackes aus dem Tumorzentrum Suhl

für die Hilfeleistung bei der Zusammenstellung der Datenbank.

Vielen Dank auch an Caroline Wüstner, Annika Kunzler und Janine Kleszewski für Inspiration sowie inhaltliche und grammatikalische Korrektur der Arbeit.

Meine außerordentliche Dankbarkeit gilt meiner Familie für die vorbehaltlose und unermüdliche Unterstützung und Motivation bei der Promotion, im Studium sowie in allen Bereichen meines Lebens. Vielen Dank an Sabine, Jana und Gunter Göllnitz.

## **7.4 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Professor Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Eisenach, 10.08.2017

Irene Göllnitz